

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

*На правах рукописи*

**ТОРОСЯН КРИСТИНЕ ЭДУАРТОВНА**

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

14.01.01- акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
Новикова В.А.

Краснодар - 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ .....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ НА СТЫКЕ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	12
1.1. Общая характеристика сахарного диабета.....	12
1.1.1. Эпидемиология сахарного диабета 1 типа среди женщин фертильного возраста. ....	12
1.1.2. Взаимное влияние беременности и сахарного диабета 1 типа на состояние здоровья женщины и плода\новорожденного.....	14
1.1.3. Проблема преконцепционного консультирования женщин с сахарным диабетом 1 типа. ....	14
1.1.4. Принципы ведения беременности у женщин с сахарным диабетом 1 типа. ....	17
1.2. Современные принципы преиндукции и индукции родов. ....	20
1.2.1. Терминология и методы. ....	20
1.2.2. Демографическая характеристика женщин, которым проводилась преиндукция, индукция родов. ....	21
1.2.3. Роль биологической готовности организма к родам как залог эффективности индукции родов.....	23
1.2.4. Современные методы преиндукции и индукции родов.....	23
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Дизайн и методология исследования. ....	30
2.1.1. Общеклиническое обследование.....	36
2.1.2. Ультразвуковое исследование.....	37
2.1.3. Оценка биологической зрелости шейки матки.....	38
2.1.4. Статистический метод анализа данных.....	38
2.2.5. Принципы выбора метода индукции родов.....	40
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	41
3.1. Особенности клинико-anamnestической характеристики женщин.....	41
3.2. Особенности течения настоящей беременности.....	46
3.3. Особенности родового процесса в зависимости от методов пре- /индукции родов.....	48
3.4. Особенности состояния новорожденного.....	59
ГЛАВА IV. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	63
ГЛАВА V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	79
ВЫВОДЫ.....	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	87
Список литературы.....	88

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Современная концепция ведения беременности и родов направлена на обеспечение безопасного материнства, а также на рождение не только живого, но и здорового ребенка [17]. Сахарный диабет (СД) 1 типа выявляется в 0,2% случаев от всех беременностей. Отягощенная наследственность по нарушению углеводного обмена, избыточная масса тела и множество других факторов увеличивают риск развития сахарного диабета, особенно при повторной беременности [27, 59, 104].

Частота осложнений беременности при СД, особенно при неполной компенсации углеводного обмена, высока [2, 45, 46, 52, 54,59,67]. Сохраняют актуальность следующие вопросы: 1) своевременная диагностика нарушений функционального состояния маточно-плодово-плацентарного кровотока у женщин с сахарным диабетом различного генеза; 2) выбор оптимального метода и времени родоразрешения [2, 10,11,15, 135].

### **Степень разработанности темы исследования**

Улучшены перинатальные исходы у женщин с сахарным диабетом 1 типа на основе оптимизации выбора метода преиндукции и индукции родов. За последние 20 лет частота индуцированных родов значительно возросла [1, 12, 20, 26, 31, 32, 33, 38,39, 60]. В России из 1.860.317 родов индуцированы были 91.736 роды (4,9%) [24]. По данным отечественных частота индуцированных родов составляет до 25% при доношенной беременности и 20-30% при недоношенной [35]. В России, как и во всем мире, разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм медикаментозной подготовки шейки матки к ро-

дам (преиндукции) и родовозбуждения (индукции родов), основанный на дифференцированном подходе с учетом «зрелости родовых путей», паритета родов, имеющегося резерва времени, особенностей действия препаратов: клинический протокол «Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение» (2012), клинические рекомендации «Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение» (2015) [16].

У женщин с компенсированным СД 1 типа и отсутствии показаний для досрочного родоразрешения может возникнуть необходимость индукции родов при доношенном сроке беременности и биологической неготовности организма к родам. В литературных базах данных EMBASE, PUBMED, MEDLINE, РИНЦ глубиной поиска 5 лет, многоцентровых исследований по проблеме преиндукции и индукции родов у женщин с сахарным диабетом 1 типа нет, сохраняется необходимость поиска ответов на множество вопросов по данной теме. Таким образом, усовершенствование тактики выбора различных методов преиндукции и индукции родов и оценить их эффективность при сахарном диабете 1 типа сохраняют свою актуальность.

### **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 и теоретическая значимость работы**

В настоящей работе впервые 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. Оценена эффективность усовершенствованной тактики выбора методов преиндукции и индукции родов при сахарном диабете 1 типа.

Теоретическая значимость работы заключается в углублении представлений о механизме формирования биологической готовности организма к родам, особенностях сократительной активности матки в зависимости от метода индукции родов у женщин с сахарным диабетом 1 типа.

Изучены возможности регулирования механизмами запуска регулярной родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом 1 типа при различной биологической готовности организма женщины и функционального состояния маточно-плодово-плацентарного комплекса.

Выявлена взаимосвязь между гликемическими показателями женщины с сахарным диабетом 1 типа и особенностями запуска регулярной родовой деятельности в случае преиндукции родов антигестагеном (мифепристоном).

### **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.

### **Методология и методы исследования**

Для достижения поставленной цели проведено проспективное когортное нерандомизированное исследование по оптимизации выбора метода преиндукции и индукции родов и улучшению перинатальных исходов у женщин с

сахарным диабетом 1 типа на основе. За период времени январь 2011 – декабрь 2016 на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета – в отделении акушеркой патологии №1 перинатального центра МУЗ ГБ №2 г. Краснодара из числа беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа согласно критериям включения были выделены женщины, которым проведена преиндукция или индукция родов. Развивая и дополняя теоретические и научно-практические положения отечественных и зарубежных ученых в области подготовки шейки матки к родам, индукции родов, была усовершенствована, индивидуализирована тактика выбора различных методов преиндукции и индукции родов и оценена их эффективность при сахарном диабете 1 типа.

### **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 преиндукция и индукция родов, независимо от метода, в отличие от спонтанных родов ассоциирована с достоверным сни-

жением 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 при vs. 6% случаев.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные положения диссертации доложены на городских, краевых, региональных научно-практических конференциях, съездах, форумах, международных конгрессах. Наиболее значимые: Юбилейная конференция, посвященная 25-летию КМЛДО (г. Анапа, 2008); Научно-Практическая Конференция «Патология шейки матки и генитальные инфекции» (г. Краснодар, 2010); Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России. Новосибирские чтения» (г. Новосибирск, 2012); VI региональный форум «Мать и дитя» (Ростов-на-Дону, 2012), XIII всероссийский научный форум «Мать и дитя» (г. Москва, 2012); мировом конгрессе по построению консенсуса в гинекологии, бесплодии и перинатологии (the World Congress on Building Consensus in Gynecology, Infertility and Perinatology (BCGIP): Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) (Барселона, 2012); 17-й мировой конгресс по контраверсии в акушерстве, гинекологии и бесплодии Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) (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 (the 18th World Congress of Controversies in Obstetrics,



Gynecology & Infertility) (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 профессиональной 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 январе 2017 года.

### **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» города Краснодара, что подтверждается актами внедрения.

### **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-диагностических мероприятий, самостоятельно проанализировал полученные результаты исследования, сформулировал выводы и практические рекомендации, произвёл статистическую обработку данных. Автор в соавторстве представил 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

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 обсуждение 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.

# **ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ НА СТЫКЕ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## ***1.1. Общая характеристика сахарного диабета.***

Сахарный диабет (СД) относится к группе метаболических заболеваний, обусловленных дефектом секреции инсулина, нарушения действия инсулина или сочетания этих факторов, что сопровождается гипергликемией. СД 1 типа — это инсулинозависимый СД, является аутоиммунным заболеванием, индуцированным инфекционным процессом вирусной этиологии или другими острыми, или хроническими стрессорными факторами внешней среды, на фоне определённой генетической предрасположенности [2]. При некоторых формах СД 1 типа отсутствуют убедительные доказательства аутоиммунной природы, и заболевание считается идиопатическим. Так же СД 1 типа может выявиться у лиц с избыточной массой тела или ожирением [88]. СД, как и метаболический синдром, представляет значительные сложности для профилактики, диагностики и лечению у женского населения в различные возрастные периоды и при беременности тем более [19, 31, 48, 49, 55, 70, 71, 75].

### **1.1.1. Эпидемиология сахарного диабета 1 типа среди женщин фертильного возраста.**

Эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой частоте выявления сахарного диабета 1 типа среди женщин фертильного возраста [73, 80,81]. Распространённость СД 1 и 2 типа среди женщин фертильного возраста в РФ составляет 0,9–2%. Прегестационный СД выявляется у 1% беременных, в 1–5% случаев развивается гестационный СД или манифестирует истинный СД [2]. Исходы беременности и родов могут быть обусловлены СД, тяжесть

которых крайне трудно прогнозировать и проводить таргетную профилактику [64, 83, 84, 87, 91, 93, 96]. Уровень гликемии у матери является маркером оценки не только тяжести СД, но и возможных осложнений, тем более при беременности [92, 98, 99, 100].

Согласно «Глобального отчета по диабету» Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2016 года, в 2014 году в мире СД страдали 422 миллионов взрослого населения, что в  $\approx 4$  раза превышало аналогичные данные от 1980 года - 108 миллионов [7]. Увеличение заболеваемости СД может быть обусловлено растущими показателями избыточного веса или ожирения, низким или средним уровнем дохода в стране. В 2012 году превышение содержания глюкозы в крови по сравнению с нормой явился причиной 2,2 миллиона смертельных случаев, СД - 1,5 миллиона смертельных случаев. СД, независимо от типа, способен привести к инфаркту, инсульту, почечной недостаточности, ампутации ног, потере зрения и поражения нервов, повышает суммарный риск преждевременной смерти. Не компенсированный полностью СД во время беременности увеличивает вероятность гибели плода и развития множества осложнений [7].

Нарушения регуляции обмена глюкозы у женщины случается в 3-10% всех беременностей [98, 101, 103, 111]. Гликемический контроль является наиболее важным фактором риска для врожденных пороков развития, перинатальной заболеваемости и перинатальной смертности у женщин с СД 1 и 2 типов. Наиболее удручающе перинатальные исходы у женщин с СД 1 типа [114].

Таким образом, сахарный диабет 1 типа сохраняет эпидемиологическую значимость во всем мире [107, 108, 112, 118, 119, 120, 122]. Является предметом изучения не только для эндокринологов, но и акушеров-гинекологов.

### **1.1.2. Взаимное влияние беременности и сахарного диабета 1 типа на состояние здоровья женщины и плода\новорожденного.**

Известно взаимное влияние беременности и сахарного диабета 1 типа на состояние здоровья женщины и плода\новорожденного [7, 36, 42, 44, 62, 124, 125, 126, 127].

СД 1 типа во время беременности повышает риск последующего развития ожирения или СД 2 типа у ребёнка [6, 36]. По данным Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологии [88] установлена линейная зависимость между концентрацией глюкозы в крови беременной и весом новорожденного, частотой макросомии плода и родоразрешения путем операции кесарева сечения. В Руководстве по СД у беременных британского Национального института здоровья и усовершенствованию ухода (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) подчеркивается, что, несмотря на двукратное увеличение риска рождения ребёнка с признаками мальформации, прогноз исхода родов для женщин с СД и его плода неоднозначен и может быть переоценен [72].

В отчёте ВОЗ (2016) так же указывается, что неконтролируемый СД во время беременности может оказывать негативное воздействие на мать и плод, что существенно увеличивает риск потери плода, врожденных пороков развития, мертворождения, перинатальной смертности, акушерских осложнений и материнской заболеваемости, и смертности. Тем не менее, не до конца изучено, какая доля осложненных родов или материнской и перинатальной смертности можно ассоциировать с гипергликемией [7].

### **1.1.3. Проблема преконцепционного консультирования женщин с сахарным диабетом 1 типа.**

Ключевое значение в оптимизации исходов беременности и родов для матери и плода придается преконцепционному консультированию женщины с СД [58, 66, 72, 79, 120, 135, 142]. Указывается на необходимость внедрения

преконцепционной подготовки женщин с СД, достижения целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), и женщинам с риском гестационного СД рекомендовано проведение орального теста на толерантность к глюкозе.

Несмотря на это, частота прекоцепционного консультирования не высока. Так, по данным Fernandes RS и колл. (2012) только 15,5% женщин с СД планировали беременность и готовились к ней; более того - 64% впервые обратились за консультацией в 10 недель беременности [78].

Отечественные эндокринологи настаивают на планировании беременности у женщины с СД, что включает: эффективную контрацепцию до завершения необходимого обследования и подготовки к беременности, обучение в «школе диабета»; информирование о вероятных рисках для матери и плода; достижение идеальной компенсации СД за 3–4 месяца до концепции (глюкоза плазмы натощак/перед едой  $<6,1$  ммоль/л; глюкоза плазмы через 2 ч после еды  $<7,8$  ммоль/л; HbA  $<6,0$  %) [8].

Согласно британским рекомендациям [72], женщинам с СД 1 типа, планирующим беременность, целевые значения глюкозы в капиллярной плазме крови должны быть в пределах натощак 5-7 ммоль/л и перед приёмом пищи в течение дня 4-7 ммоль/л.

До настоящего времени существуют контраргументы в диагностической значимости некоторых критериев. Так, в Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», принятом в России (2012), при первом обращении беременной к врачу любой специальности на сроке до 24 недель беременности (I фаза обследования) в обязательном порядке должно быть выполнено одно из следующих исследований: определение глюкозы венозной плазмы натощак или гликированного гемоглобина (HbA1c.). В клиническом практическом руководстве ААСЕ/АСЕ от 2015 года указывается, что в связи с физиологическими изме-

нениями, обусловленными беременностью, которые могут повлиять на показатели гликированного гемоглобина, HbA1C не должен быть использован для скрининга ГСД или диагностики [88].

В России женщинам с СД 1 типа в преконцепционном периоде рекомендовано: контроль артериального давления (АД), целевыми показателями считать не более 130/80 мм рт. ст.; при артериальной гипертензии – назначение антигипертензивной терапии (отмена ингибиторов АПФ вплоть до прекращения применения контрацепции) [8]. Однако, следуя рекомендациям Американской диабетической ассоциации (2015) [45], необходимо во время беременности, осложненной СД или хронической артериальной гипертензией, считать целевыми показателями систолического АД должны - 110–129 мм.рт.ст, диастолического - 65–79 мм.рт.ст. При этом, низкие уровни артериального давления могут быть ассоциированы с нарушением роста плода. Однако в национальном руководстве «Акушерство», средние значения систолического АД менее 118 мм рт.ст.и диастолического АД — 74 мм рт.ст. не требуют назначения гипотензивной терапии [2].

До наступления беременности необходимо определение уровня ТТГ и свободного Т4, АТ к ТПО у женщин с СД 1 типа в связи с повышенный риск заболеваний щитовидной железы; приём фолиевой кислоты (500 мкг в сутки), иодида калия (250 мкг в сутки); лечение ретинопатии, нефропатии; отказ от курения. При уровне HbA1c более 7 %, тяжелой нефропатии с уровнем креатинина сыворотки более 120 мкмоль/л, СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, уровне суточной протеинурии  $\geq 3,0$  г, наличии неконтролируемой артериальной гипертензией, пролиферативной ретинопатии и макулопатии до проведения ЛКС, острых и обострении хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (например, туберкулеза, пиелонефрита) – наступление беременности нежелательно [8].

У женщин с СД 1 типа преконцепционное обследование обусловлено возможными рисками развития нейро-, нефро, ретинопатии и др. задолго до наступления беременности.



Например, вероятность развития диабетической нефропатии вне беременности настолько высока, что ААСЕ/АСЕ (2015) у пациентов моложе 30 лет через 5 лет после впервые установленного диагноза СД 1 типа и СД 2 типа и у пациентов старше 30 лет с впервые выявленным СД 1 типа рекомендуют ежегодно определять уровень плазменного креатинина, скорости клубочковой фильтрации и альбумина в моче для своевременной оценки и мониторинга стадии диабетической нефропатии, её прогрессии [88].

#### **1.1.4. Принципы ведения беременности у женщин с сахарным диабетом 1 типа.**

При наступившей беременности принципиально важно придерживаться определенных критериев норм гликемии. Так, например, в Великобритании, ранее в рекомендациях NICE целевыми показателями тощаковой глюкозы считались значения между 3.5 - 5.9 ммоль/л [117], которые в 2015 году были пересмотрены и составили натощак – ниже 5.3 ммоль/л (4–5.2 ммоль/л в случае инсулинотерапии); через 1 час после приема пищи - 7.8 ммоль/л [72].

В отечественных рекомендациях при СД 1 типа целевые уровни гликемии, следующие: уровни глюкозы плазмы должны быть натощак/перед едой/перед сном/3 ч менее 5,1 ммоль/л; через 1 час после еды менее 7,0 ммоль/л; значение HbA1c не должно превышать 6,0 % [8].

В Национальном руководстве «Акушерство» (2014) критериями идеальной компенсации СД во время беременности считают: гликемия натощак 3,5–5,5 ммоль/л, гликемия после еды 5,0–7,8 ммоль/л, гликированный гемоглобин менее 6,5%, которые должны определяться каждый триместр беременности [2].

Опасения, связанные с СД типа 1 во время беременности связаны так же с рисками развития гипогликемии в первом триместре беременности. Гипогликемия может обусловить внутриутробную задержку роста плода [45,446,47].

В мире регулярно обновляются клинические руководства по ведению беременности у женщин с СД различного генеза. В 2015 году в России так же были пересмотрены подходы к профилактике, диагностике и лечению СД и приняты «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [8]. Подчеркивалось, что беременность, развившаяся на фоне СД, сопровождается известными рисками, как для здоровья матери (прогрессирование сосудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии, ишемической болезни сердца), более частым развитием гипогликемии, кетоацидоза; осложнениями беременности (преэклампсией, инфекцией, многоводием), так и плода (высокой перинатальной смертностью, врожденными пороками развития, неонатальными осложнениями). Для ребенка, рожденного от матери с СД, риск развития СД 1 типа в течение последующей жизни составляет  $\approx 2\%$ . Заслуживает внимания и тот факт, что при СД 1 типа у отца данный риск для ребенка может достигать риск  $6\%$ , при наличии СД 1 типа у обоих родителей –  $30\text{--}35\%$  [8].

СД может привести к диабетической фетопатии (ДФ). ДФ может быть двух типов. Первый тип – гипотрофический, составляет  $1/3$  от всех ДФ, является следствием ангиопатии, гиалиноза мелких сосудов плаценты и сосудов плода, вследствие чего может произойти антенатальная гибель плода, задержка внутриутробного роста плода, пороки развития. Второй тип ДФ - гипертрофический, развивается у беременных с некомпенсированной гипергликемией, при отсутствии сосудистых осложнений. Макросомия сопровождается выраженной незрелостью новорожденного. ДФ у новорожденных является причиной нарушения ранней неонатальной адаптации [36].

Согласно британским рекомендациям от 2015 года, срок родоразрешения женщин с СД типами 1 и 2 может достигать от  $37 + 0$  недель до  $38 + 6$  недель, при ГСД - может быть продлен до  $40 + 6$  недель при отсутствии осложнений [72]. Российские эндокринологи считают оптимальным сроком родоразрешения –  $38\text{--}40$  недель, оптимальным методом родоразрешения – роды через

естественные родовые пути с ежечасным мониторингом гликемии, также и после родов [8]. В Национальном руководстве «Акушерство» (2015) указывается, что при любом типе СД оптимальным для плода сроком родоразрешения является 37–38 недель беременности, и предпочтение отдаётся программированным родам через естественные родовые пути [2].

Женщины с СД требуют особых подходов после родоразрешения [14, 19, 105]. Послеродовое обследование (определение уровня глюкозы крови натощак, а не выполнение ГТТ) у женщин с ГСД должно производиться также на 6-13 недель после родов. В более поздние сроки рекомендовано определение HbA1c [72]. В отличие от рекомендаций 2008 года, женщинам с СД 1 и 2 типов рекомендовано при отсутствии осложнений элективное родоразрешение с индукцией родов или кесаревым сечением при наличии показаний. [72].

Российские эндокринологи предупреждают, что с первых суток послеродового периода (после рождения последа) происходит значительное снижение потребности в инсулине, что требует немедленного индивидуально подбора его доз (на 50% и более), что может соответствовать дозам, применяемым до беременности [8]. Высокая интенсивность лактации ассоциирована со снижением уровня глюкозы натощак и снижением уровня инсулина на 6-9 неделях послеродового периода, улучшением чувствительности к инсулину. Лактация может иметь благоприятные последствия на метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину, что может уменьшить риск диабета после ГСД беременности [45, 86]. При наличии СД 1 типа лактация может сопровождаться гипогликемией родильницы, о чем должна быть проинформирована сама женщина, и должен осуществляться мониторинг гликемии [8].

В 1995 году Chew E.Y. и колл. обратили внимание на то, что внезапный жесткий гликемический контроль может привести к ухудшению состояния ретинопатии [67]. Беременность является доказанным фактором риска для прогрессирования ретинопатии, поэтому офтальмологическое исследование женщины с СД должно выполняться неоднократно во время беременности и в течение 1 года после родоразрешения [88].

После родоразрешения показана контрацепция не менее, чем на 1,5 лет [8]. Контрацепция показана сексуально активным женщинам репродуктивного возраста с СД, принимающим препараты с потенциально тератогенными рисками (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, статины и др.) [117]. Придается значительная роль образовательным мероприятиям по предотвращению нежелательной беременности при наличии СД среди подросткового и взрослого населения. Выбор контрацепции зависит от предпочтений женщины и наличия противопоказаний. Согласно пересмотренным в 2015 году рекомендациям NICE, женщины с СД могут использовать оральные контрацептивы. [72].

Таким образом, СД 1 типа требует от врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов и неонатологов постоянного повышения образования, внедрения новых методов профилактики, диагностики и лечения осложнений, обусловленных СД в сочетании с беременностью. Сочетание сахарного диабета 1 типа и беременности являются состояниями, взаимно потенцирующими осложнения и негативные влияния на организм не только женщины, но и плода/новорожденного.

## *1.2. Современные принципы преиндукции и индукции родов.*

### **1.2.1. Терминология и методы.**

Индукция родов - это родовозбуждение, вмешательство, направленное на инициирование спонтанной родовой деятельности с целью родоразрешения через естественные родовые пути. Согласно современной терминологии выделяют [102]: **индукцию родов** (инициация сократительной активности матки у беременной женщины, которая не в родах, для вагинального родоразрешения в течение 24-48 часов); **элективную индукцию** (индукция родов при отсутствии прямых показаний со стороны матери или плода); **созревание** (подготовку) **шейки матки** (cervical ripening) (использование фармакологических или других методов для размягчения, укорочения и раскрытия шейки матки

для увеличения вероятности вагинальных родов). Подготовку шейки матки к родам так же называют **преиндукцией** родов [4,5,26,148].

### 1.2.2. Демографическая характеристика женщин, которым проводилась преиндукция, индукция родов.

Необходимость в преиндукции и индукции родов в современной акушерской практике достаточно высока, и, например, в Великобритании составляет 1 случай на 5 родов или 122,000 случаев в год [72]. Средняя частота индуцированных родов развитых странах по данным ВОЗ от 2014 года достигает 25% от срочных родов (ВОЗ), в Канаде - 21.8% [102]. Преиндукция и индукция родов может быть показана женщинам, независимо от возраста, паритета, пола плода и т.д., например, в исследованиях Kehl S. et al (2015) [99] демонстрируется вариабельность характеристик женщин, потребовавшим пре-/индукции родов (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Демографическая характеристика женщин, подвергшихся пре-/индукции родов в исследовании Kehl S. et al (2015) [99]

Параметр	Значение	
	2012 год	2013 год
	(n = 230)	(n = 291)
Возраст (годы)	30.9 ± 5.2 (16–46)	31.0 ± 5.02 (17–44)
Индекс массы тела	25.7 ± 4.9 (17.3–51.3)	25.1 ± 6.0 (16.6–51.4)
Беременность по счёту	2 (1–8)	1 (1–12)
Число родов в анамнезе	0 (0–5)	0 (0–4)
Срок беременности (дни)	283.3 ± 8.0 (260–298)	283.8 ± 8.2 (260–299)
Баллы по Bishop (баллы)	1 (0–6)	2 (0–10)
Масса плода (г)	3490.5 ± 484.0 (2030–5400)	3511.8 ± 492.4 (1840–4950)

Пол ребёнка		
девочка	47.8%	55.2%
мальчик	52.3%	44.8%

Показания для индукции родов могут различаться, в зависимости от того, мать или плод требуют досрочного родоразрешения. Выделяют показания для индукции родов материнские и плодовые. В России согласно клиническим рекомендациям «Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение» ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России от 2015 года к основным материнским показаниям относят [16]: преэклампсию умеренной степени (в том числе длительно текущая, не поддающаяся терапии); гестационную и хроническую артериальную гипертензию; сахарный диабет, гестационный сахарный диабет; холестатический гепатоз; другие соматические, а также онкологические заболевания, требующие досрочного родоразрешения; незрелость родовых путей в сроке беременности 40 недель 4 дня и более (для преиндукции), 41 неделя – для индукции; преждевременное излитие околоплодных вод (в зависимости от акушерской ситуации: при зрелой шейке матки через 4–6 ч, при незрелой – после достижения зрелости шейки матки путем проведения преиндукции). Показаниями со стороны плода являются: явления изоиммунизации по резус-фактору или по системе АВ0 с учетом клинико-лабораторных данных; маловодие в доношенном сроке беременности; мертвый плод.

Показания для индукции родов в зарубежных протоколах разнятся и помимо перечисленных включают: заболевания почек, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др., не поддающиеся терапии, гипотрофия плода, хроническая гипоксия плода, анэнцефалия и другие аномалии его развития) [74, 82, 85, 94, 95, 99, 102, 113]. Так же выделяют социальные факторы и логистические факторы, когда существует реальная вероятность быстрых родов, удаленность беременной от акушерского стационара, психосоциальные

особенности, наличия в анамнезе мертворождений, маловодие неясной этиологии [123], требование женщины, уменьшение двигательной активности плода [99]. Отметим, что макросомия или подозрению на неё может явиться самостоятельным фактором для индуцированных родов [33, 123].

### **1.2.3. Роль биологической готовности организма к родам как залог эффективности индукции родов**

Во всех клинических протоколах и опубликованных исследованиях по индукции родов первостепенное значение придается биологической готовности организма женщины к родам, а именно «зрелости» шейки матки. Учитывая «экзогенность» инициации сократительной активности матки, полноценной для обеспечения родового процесса, уделяется прогнозу эффективности и целесообразности применяемых методов индукции родов. Биологическая «зрелость» шейки матки признана гарантом положительного прогноза для исхода родов, независимо от того, спонтанные они или индуцированные [4, 9, 16, 18]. Известно, что неготовность механизмов, обеспечивающих родовой процесс, может обусловить в 75,6% преждевременный разрыв плодных оболочек, в 16% дискоординацию родовой деятельности, в 28,1% слабость родовой деятельности [39].

### **1.2.4. Современные методы преиндукции и индукции родов**

Согласно современным исследованиям метод пре-/индукции родов должен выбираться в зависимости от «зрелости» шейки матки в том числе.

Методов для пре-/индукции родов, применяемых в мире, множество: простагландин E<sub>2</sub> (вагинальное, интрацервикальное введение), внутривенное введение окситоцина, амниотомия, комбинация внутривенного введения окситоцина и амниотомия, мизопростол (вагинальное, буккальное, сублингвальное, оральное применение), экстраамниальное введение катетера Фолея, отслоение плодных оболочек, мифепристон, применение эстрогены с/без амниотомии, кортикостероиды, релаксин, гиалуронидаза, касторовое масло, аку-

пунктура, стимуляция молочных желёз, секс, гомеопатические средства, монитрат изосорбида, гипнотическая релаксация [3, 5, 18, 28, 113]. В Кокрановском обзоре отражены результаты эффективной индукции родов при доношенном сроке беременности в амбулаторных условиях с использованием простагландинаЕ2 (вагинальное и интрацервикальное введение), мизопростол (вагинальное и пероральное введение), изосорбида монитрата, мифепристона, эстрогенов и акупунктуры (28 исследований, 2616 женщин) [74].

Kehl S. et al (2015) подчёркивают современные подходы с применением не только моно-метода, но и комбинации методов пре-/индукции родов: баллонная дилатация шейки матки/мизопростол; баллонная дилатация шейки матки/динопростон (вагинальный гель) /мизопростол; динопростон (вагинальный гель)/мизопростол; динопростон (вагинальный гель)/динопростон (тампон); мизопростол/динопростон (вагинальный гель)/динопростон (тампон); динопростон (вагинальный гель)/динопростон (тампон); динопростон (вагинальный гель)/динопростон (тампон) [99].

В Российской Федерации сертифицированы для преиндукции и индукции родов следующие лекарственные средства: мифепристон (таблетки 200 мг), динопростон (гель интрацервикальный, 500 мкг/3 г или 1000 мкг/3 г, гель для вагинального применения 1000 или 2000 мкг /3 г) и окситоцин (5 МЕ/1 мл – раствор для внутривенного и внутримышечного введения) [16].

Применение мизопростола в России до настоящего времени для индукции родов не лицензировано [16], что идет вразрез с мировой практикой. Однако в рекомендациях ВОЗ (2011) предлагается применение мизопростола с целью индукции родов. Представлены исследования, обосновывающие применения для индукции родов мизопростола вагинально (5 исследований, 769 женщин), перорально (1 исследование, 96 женщин), сравнение комбинации вагинального и перорального применения (14 исследований, 3270 женщин), вагинального и сублингвального/буккального введения препарата (9 исследований, 2385 женщин). Предложены эффективные дозы мизопростола для индукции родов: орально по 25 мкг с интервалом 2 часа, вагинально по 25 мкг с



интервалом 6 часов, однако сведений о максимальной суточной и курсовой дозировках отсутствует. В Кокрановских обзорах так же описываются возможности использования ПГЕ1 (мизопростол) с пероральным, сублингвальным, буккальным, вагинальным, растворенном в стакане воды (с титрованием дозы от 20 мкг до 40 мкг) путями введения [43, 92, 116, 144]. При оценке эффективности мизопростол подчеркивается высокая вероятность гиперстимуляции матки вплоть до ее разрыва.

Несмотря на то, что в литературных базах отечественных исследований представлены данные по результатам применения мизопростол с целью преиндукции родов [9].

Касательно применения механических методов, в Российских рекомендациях на основании исследований Boulvain M. et al. (2009) [60] подчеркивается, что введение в шейку матки катетера Фолея, ламинарий и гигроскопических дилататоров сопряжено с риском инфекционных осложнений. Однако в мировой практике применение механических методов нашло широкое применение [16]. В рекомендациях ВОЗ от 2014 года помимо применения окситоцина, простагландинов, мизопростол для индукции родов предлагаются механические методы индукции родов - баллонные катетеры (Фолея или Атада), и отслаивание плодных оболочек рассматривается как способ снижения частоты стандартной индукции родов [33]. Согласно результатам исследования Boulvain M et al. [60], было установлено, что применение баллонного катетера было сопоставимо с плацебо в плане прогнозирования кесарева сечения, однако были включены 44 женщины. При проведении аналогичных сравнений с простагландином (7 испытаний, 823 женщины) отмечен меньший риск гиперстимуляции матки с изменением частоты сердечных сокращений плода (ОР 0,51, 95% ДИ 0,30—0,86). При оценке риска кесарева сечения для этих двух методов (19 испытаний, 2050 участниц) риск был идентичен (ОР 1,01, 95% ДИ 0,88—1,17). Риск кесарева сечения при использовании баллонного катетера в сравнении с применением окситоцина был меньше (2 испытания, 125 участниц, ОР 0,43, 95% ДИ 0,22—0,83) [33, 60].

Относительно применения ламинарий в рекомендациях ВОЗ отмечается низкое качество доказательной базы [33]. Тем не менее, исходы при использовании ламинарий в сравнении с плацебо, индукцией окситоцином или простагландинами были сопоставимы, но в отличие от применения простагландинов риски гиперстимуляции матки с изменением частоты сердечных сокращений плода были ниже (5 испытаний, 538 участниц, ОР 0,13, 95% ДИ 0,04—0,48).

В США с 2013 года применение баллонных катетеров для индукции родов являются рутинной методикой [99].

Применение простагландина E2 нашло широкое применение во всем мире [1, 9, 40, 43, 50, 61, 77, 92]. Тем не менее, у многорожавших женщин двукратное введение ПГЕ2 сопряжено с меньшей частотой последующего выполнения амниотомии и использования окситоцина [38]. Тем не менее, использовании двух доз ПГЕ2 сопряжено с более частым присутствием в околоплодных водах мекония. В случае применения ПГЕ2 у 57% женщин роды происходят в течение последующих 12 ч наблюдения и у 78% женщин через естественные родовые пути.

Ограничением для применения ПГЕ2 могут служить результаты исследований Р.И. Шалиной и др., (2012), согласно которым интравагинальное введение геля было сопряжено с более высокой частотой патологического прелиминарного периода, неэффективной родовой деятельности, рисками гипертонуса матки, дискоординации родовой деятельности, разрыва матки, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, внутриутробной гипоксии плода, особенно при попадании геля в полость матки [39].

Применение другого препарата для преиндукции родов - **мифепристона** – так же нашло применение во всем мире [1, 4, 20, 21, 25, 51, 56, 68, 89, 121, 148, 149]. При «незрелой» шейке матки (0-5 баллов по шкале Е.Н. Bishop в модификации J. Burnett) обладает требуемой эффективностью, обеспечивает готовность маки к действию утеротонинов, характеризуется наименьшей частотой развития ДРД, чрезмерно сильной сократительной деятельностью

матки, наименьшей вероятностью родового травматизма матери и интранатального повреждения (гипоксии) плода. Мифепристон рекомендуется применять при нарушенном биоценозе влагалища [18]. Несмотря на доказанную эффективность мифепристона, в рекомендациях ВОЗ по индукции родов данный метод отсутствует [33]. В руководствах по индукции родов, например, Квинсленда (2011) [129], Канадского общества акушеров-гинекологов [102] мифепристон не указан; в британском руководстве Национального института Здоровья NICE (2008) мифепристон рекомендован для индукции родов только при мертвом плоде [95]. В Кокрановской литературной базе данных в 2000 году (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2000) было опубликовано систематический обзор J.P. Neilson, включавший (7 рандомизируемых контролируемых исследований, 594 женщин) в котором описаны серьезные побочные эффекты для новорожденного вследствие применения мифепристона у матери [121].

В противоречие вышесказанного, известный отечественный исследователь и клиницист, В.В. Абрамченко с учениками и последователями, с 90-х годов прошлого столетия активно использовали с целью преиндукции и индукции родов мифепристон или RU - 486 [1]. Более того, в 2003 году Министерством здравоохранения Российской Федерации было опубликовано информационное письмо "О применении препарата Мифегин в акушерской практике с целью подготовки к родам и родовозбуждения" для использования в работе. В письме изложено, что развитие генерализованных сокращений матки при беременности может быть предотвращено прогестероном посредством его способности блокировать синтез белков межклеточных контактов; предложена схема подготовки беременных к родам антипрогестинным препаратом Мифегин при доношенной беременности (патент на изобретение от 10.02.02 N 2179024), которая прошла клинические испытания, одобрена Фармакологическим Комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации, зарегистрирована и разрешена к клиническому применению 28 июля 2002 года.

До настоящего времени продолжают проводиться и публиковаться исследования по применению мифепристона для индукции родов [21, 22, 23, 25, 51].

В 2000 D.A. Wing et al. Были опубликованы результаты рандомизируемого плацебо-контролируемого исследования, посвящённые изучению преиндукции родов у женщин в сроке гестации 41 неделя [148]. В 2007 году отечественными исследователями Н.М. Миляевой и колл. были изложены результаты оценки эффективности и безопасности применения Мифепристона для преиндукции и индукции родов [20].

Отечественными учеными О.Р. Баевым [4, 5], В.А. Петрухиным [26] внесен значительный вклад по изучению и внедрению в клиническую практику методов подготовки шейки матки к родам, в частности применения мифепристона. В 2013 году был опубликован «Клинический протокол» по медикаментозной подготовке шейки матки к родам и родовозбуждению, в котором для преиндукции родов были предложены мифепристон и динопростон.

Эффективность мифепристона для преиндукции родов описана многими зарубежными исследователями [51, 65, 149]. По мнению Ю.В. Занько (2016), применение мифепристона и простин - геля являются наиболее безопасными способами подготовки шейки матки к родам [12].

По данным Н.А. Пальчикова и соавт. (2014) [25] длительное введение per os мифепристона как блокатора глюкокортикоидных рецепторов здоровым крысам и крысам со стрептозотоциновым диабетом влияет на глюкокортикоидную функцию их коры надпочечников. Так, для здоровых крыс была характерна постепенная (после 5—6 введений препарата), но выраженная реакция коры надпочечников (гипертрофия, усиление синтеза кортикостероидов на начальных стадиях стероидогенеза, увеличение уровня кортикостерона в сыворотке крови и экскреции неметаболизированного кортикостерона с мочой. У крыс со стрептозотоциновым диабетом после введения мифепристона аналогичных изменений глюкокортикоидной функции коры надпочечников уста-

новлено не было. Таким образом, Влияние мифепристона на различные эндокринные изменения при СД 1 типа представляют настоящий клинический интерес.

Несмотря на проводимые до настоящих дней исследований, вопрос преиндукции и индукции родов у женщин с сахарным диабетом 1 типа остается дискуссионным. Как за рубежом, так и в России, отсутствует единый протокол с четкими клиническими рекомендациями по показаниям к индукции, кроме срока беременности, приоритетным методикам, режиму контроля гликемии в период «созревания шейки матки», в родах, в послеродовом периоде и т.д. В основу проведения настоящего исследования явилось изучение данного вопроса.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *2.1. Дизайн и методология исследования.*

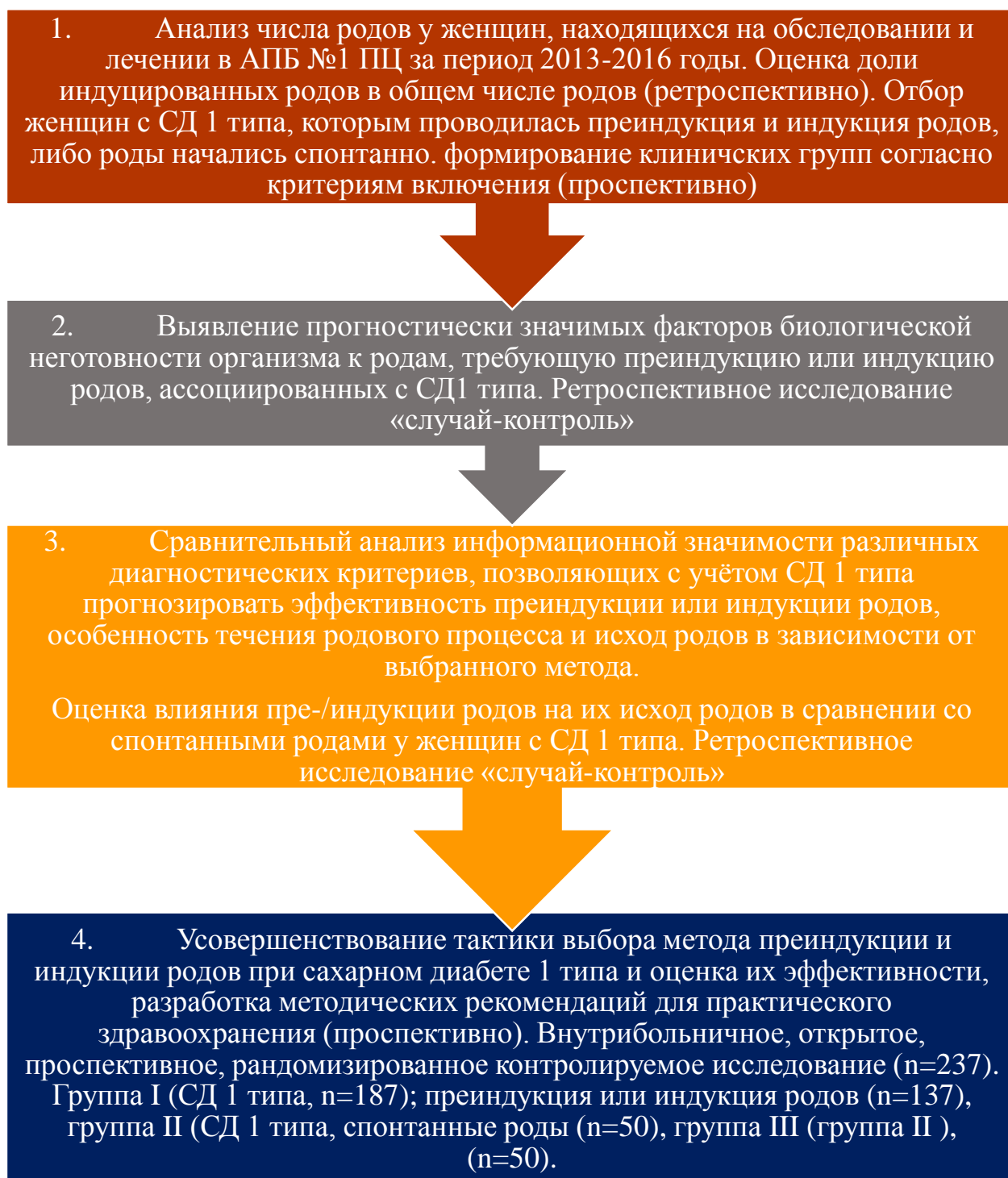
На клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии кафедре факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – в отделении акушеркой патологии №1 перинатального центра муниципального бюджетного учреждения здравоохранения городской больницы №2 «Краснодарское многопрофильное лечебно-диагностическое объединение», с 2012 года – государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» (ККБ№2) Министерства здравоохранения Краснодарского края - с 2011 (январь) по 2016 (декабрь) годы проведено проспективное когортное нерандомизированное исследование.

Перинатальный центр относится к учреждениям третьего уровня, в котором концентрируется основная доля беременных с тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологией. Частота экстрагенитальной патологии у беременных в ПЦ ККБ№2 составляет 47,5-48,5%.

Исследование проводилось в отделении акушерской патологии № 1 (зав. отделения – к.м.н., А.А. Авакимян), в родильном отделении (зав. отделения – к.м.н., В.А. Хорольский) и в отделении ультразвуковой диагностики (зав. отделения – к.м.н., Е.Е. Корчагина).

Для достижения поставленной цели, исследование проводилось в несколько этапов (схема. 2.1), что позволило оценить долю родов, потребовавших преиндукции или индукции, от числа общего родов, согласно критериям включения и исключения, отобрать женщин в клинические группы, реализовать поставленные задачи.

## Этапы выполнения диссертационного исследования



Численная характеристика родов у женщин, находящихся на обследовании и лечении в АПБ №1 ПЦ за период 2013-2016 годы отражена в табл. 2.1, рис. 2.1-2.3.

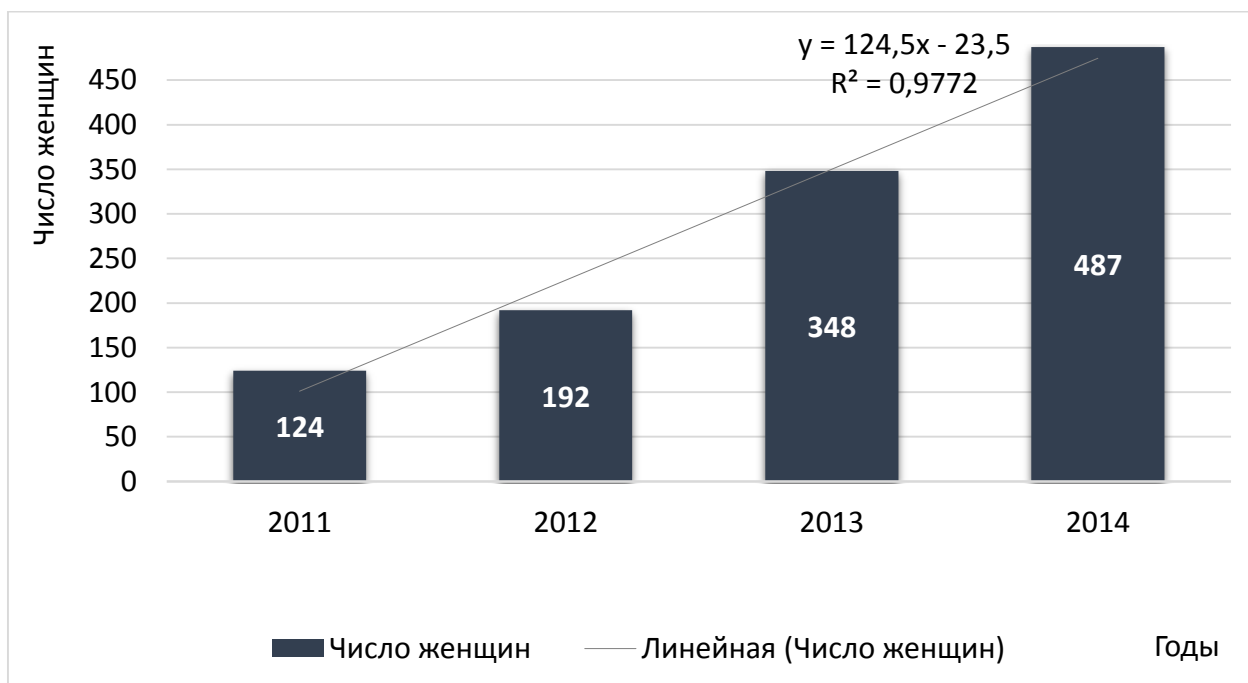
Таблица 2.1.

Общая характеристика числа родов у женщин, находящихся на обследовании и лечении в АПБ №1 ПЦ за период 2013-2016 годы.

<i>Показатели</i>	<i>Год</i>			
	<i>2016</i>	<i>2015</i>	<i>2014</i>	<i>2013</i>
Общее количество родов в ПЦ	8574	8447	8623	8178
Число родов из АПБ № 1	3078	3035	3066	2501
Доля родов из АПБ№1 от общего количества (%)	35,8	35,9	35,5	30,6
Общее количество оперативных родов в ПЦ	2232	2302	2403	2023
Число оперативных родов из АПБ № 1	1386	1435	1495	1257
Доля оперативных родов из АПБ № 1) от общего количества (%)	62,0	62,3	62,2	62,1

*АПБ – отделение акушерской патологии;*

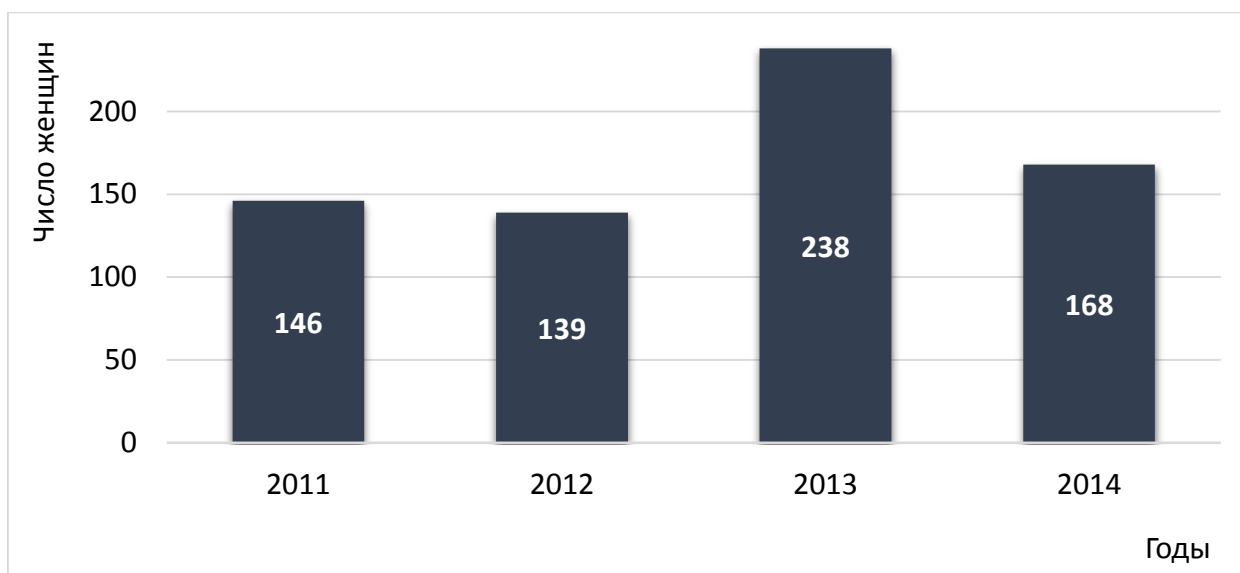
*ПЦ – перинатальный центр*



*Рис. 2.1. Число женщин из АПБ-1 с индуцированными родами*

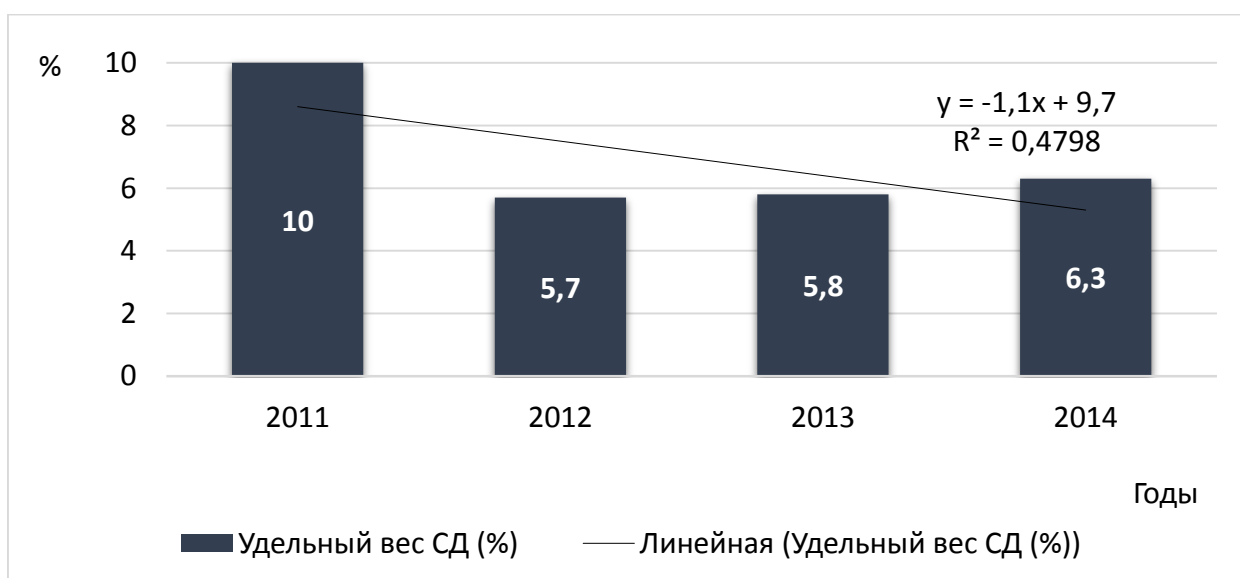
Число индуцированных родов составило 9,86% от всего числа родов из АПБ№1 (n=1151).





*Рис. 2.2. Число женщин с СД в АПБ-1*

Роль СД в увеличении частоты оперативного родоразрешения представлена на рисунке 2.3. Показаниями для родоразрешения путем операции кесарева сечения явились тяжесть СД, прогрессирование клинической симптоматики, несмотря на проводимую интенсивную терапию, наличие рубца на матке после кесарева сечения и/или консервативной миомэктомии, крупные или гигантские размеры плода, признаки декомпенсированной плацентарной недостаточности.



*Рис. 2.3. Удельный вес СД как показания к кесареву сечению*

Доля эндокринной патологии (O99.2), включая сахарный диабет (O24.4) у женщин с преэклампсией (гестозом) согласно классам МКБ-10 / O00-

О99 / О10-О16 «Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродового периода» (О10-О16), представлена табл. 2.2.

Таблица 2.2.

Частота выявления СД у женщин с преэклампсией в АПБ №1.

Доля эндокринной патологии О99.2, включая СД О24.4 (%)	Преэклампсия/гестоз			
	О12.0	О12.1 – О12.2	О13.0 - О14.0	О14.1
	1,4	3,2	1,2	0,55

*СД – сахарный диабет*

*О12.0 Вызванные беременностью отеки*

*О12.1 Вызванная беременностью протеинурия*

*О12.2 Вызванные беременностью отеки с протеинурией*

*О13 Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии*

*О14.0 Преэклампсия средней тяжести*

*О14.1 Тяжелая преэклампсия*

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 преиндукция и индукция родов, было отобрано 387 женщин и проведено проспективное нерандомизированное контролируемое исследование.

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 преиндукцией и индукцией родов (схема 2.2).

**Критерии включения в основную группу:**

СД 1 типа, предгестационный, 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, предгестационный, доношенный срок беременности, спонтанное начало родов.

**Критерии исключения для всех групп:**

тазовое предлежание и неправильное положение плода, необходимость применения дополнительного метода преиндукции и 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:**

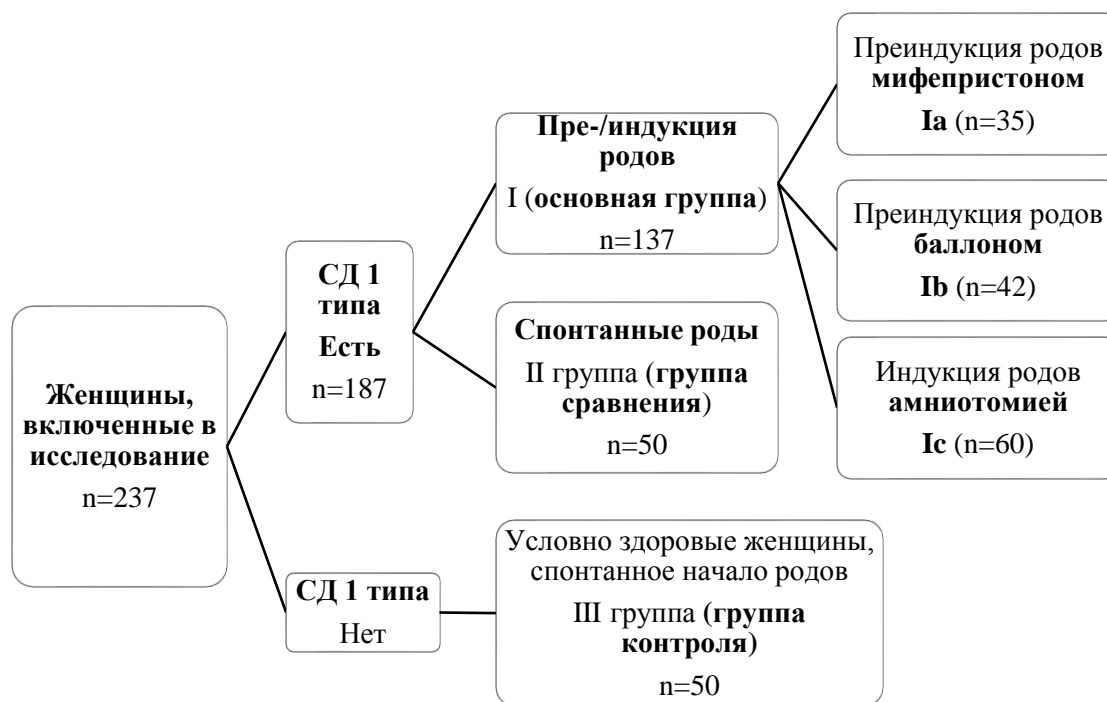
макросомия плода, диабет не 1 типа, декомпенсация сахарного диабета, глюкозурия беременных, болезни экзокринной части поджелудочной железы.

*Показанием для пре-/индукции* родов явилось незрелость родовых путей в доношенном сроке беременности.

Средний возраст женщин составлял ( $m \pm SD$ )  $28,01 \pm 5,61$  лет.

Схема 2.2.

Распределение обследованных женщин по группам



### 2.1.1. Общеклиническое обследование

Проводилось общеклиническое обследование: измерение массы тела, АД, общий и биохимический анализ мочи, крови, коагулограмма). Согласно Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. М. национального руководства «Акушерство» (под редакцией Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой, 2009), клиническим рекомендациям «Акушерство и гинекология» (под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, 2014), «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2015) совместно с эндокринологом проводились рекомендации и контроль по соблюдению необходимой диеты, режима и применения препаратов инсулина человека или аналогов инсулина.

**Общеклиническое обследование.** Данные особенностей гинекологического, менструального, репродуктивного, экстрагенитального, наследственного анамнеза были получены при опросе женщин либо из медицинской документации (амбулаторных карт, индивидуальных и обменных карт беременной и родильницы, историй родов). Клинические, лабораторные, инструментальные диагностические методики обследования беременных, рожениц и родильниц соответствовали приказу № 572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

### 2.1.2. Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование проводилось при помощи ультразвуковых приборов фирмы "Aloka" SSD-1200 с использованием трансабдоминального и трансвагинального высокоразрешающих электронных датчиков частотой 7,5 МГц согласно имеющимся методикам [2, 53, 76]. Допплерометрия маточно-плодово-плацентарного кровотока (качественный анализ кривых скоростей кровотока: систоло - диастолическое отношение (СДО) производилась с применением ультразвуковых аппаратов экспертного класса Voluson-730, PHILIPS HD11. На основании УЗИ оценивались биометрические параметры плода, плаценты, количества и количества околоплодных вод. К ультразвуковым висцеральным маркерам диабетической фетопатии были отнесены: увеличение подкожного жирового слоя у плода в теменной области головки (двойной контур), в области шеи и живота; увеличение буккального индекса (рис. 2.4), гепатомегалия,

*Рисунок 2.4*

*УЗ измерение буккального индекса*



спленомегалия, кардиомегалия/кардиопатия. Макросомия являлась критерием исключения из исследования.

### **2.1.3. Оценка биологической зрелости шейки матки**

Помимо УЗИ, оценка биологической зрелости шейки матки производилась на основании «Модифицированной шкалы Бишопа» с использованием on-line калькулятора: <http://www.thecalculator.co/health/Bishop-Score-Calculator-958.html>. Критерии оценки: незрелая шейка матки – 0-5 баллов, Максимальная доза не превышала 600 мг. Назначался при «незрелой» или «недостаточно зрелой шейке матки» по шкале Бишоп.

### **2.1.4. 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 с учетом степени свободы (df) (для df=75 критическое значение t-критерия Стьюдента - 1.993, для df=93 - 1.987, для df=98 - 1.987, для df=100 - 1.984, для df=185 - 1.973); относительный риск (relative risk, RR) с 95% доверительным интервалом (нижняя и верхняя границы, 95% доверительного интервала (confidence interval, CI), чувствительность (Se) и специфичность (Sp); число больных, которых необходимо лечить, (number needed to treat, NNT). В случае числа наблюдений меньше 10 критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) рассчитываться с поправкой Йейтса. Определяли критерии силы связи между фактором риска и исходом (φ, Крамера, Чупрова). Оценивался коэффициент корреляции (r). Интерпретация силы корреляции:  $0 < r \leq 0,2$  - очень слабая,  $0,2 < r \leq 0,5$  –слабая,  $0,5 < r \leq 0,7$  – средняя,  $0,7 < r \leq 0,9$  – сильная,  $0,9 < r \leq 1$  - очень сильная.

Таблица 2.3.

Параметры используемой оценочной шкалы биологической зрелости шейки матки

Параметр	0	1	2	3
Раскрытие (см)	Закрыта	1 - 2 см	3 - 4 см	5+ см
Сглаживание (%)	0 - 30%	40 - 50%	60 - 70%	80%
Положение головки относительно седалищных остей	-3	-2	-1,0	+1, +2
Консистенция	Плотная	Умеренно размягчена	Мягкая	
Позиция	Задняя	Срединная	Передняя	

\* Расположение предлежащей части плода по отношению к «0» (спинальной) плоскости:

(-) выше;

(+) ниже;

- 3 — головка подвижна над входом малого таза;

- 2 — головка прижата ко входу малого таза;

- 1 — головка малым сегментом во входе таза;

0 — головка большим сегментом во входе таза;

+ 1 — головка в широкой части полости малого таза;

+2 — головка в узкой части полости малого таза.

При подсчете баллов согласно данной модификации шкалы учитываются следующие и общая сумма баллов:

- преэклампсия (+1 балл);
- каждое предыдущее родоразрешение через естественные родовые пути (+1 балл/роды);
- пролонгированная беременность (-1 балл);
- первородящая (-1 балл);
- преждевременный разрыв плодных оболочек (-1 балл).

Максимальное число баллов – 13, минимальное - 0.

Критерии оценки: незрелая шейка матки – 0-5 баллов, недостаточно зрелая – 6-7 баллов, зрелая – 8-13 баллов.

### **2.2.5. Принципы выбора метода индукции родов**

Решение о необходимости подготовки шейки матки к родам (индукции родов) принималось согласно клинического протокола «Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение» (2012), клинических рекомендаций «Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение» (2015).

Для *медикаментозной* подготовки шейки матки к родам применяли препарат, сертифицированный для преиндукции и индукции родов в Российской Федерации: Мифепристон; таблетки 200 мг. Препарат принимался per os с интервалом 24 часа; препарат принимался в присутствии врача. Максимальная доза не превышала 600 мг. Назначался при «незрелой» или «недостаточно зрелой шейке матки» по шкале Бишоп.

*Механическая* преиндукция проводилась у беременных с чистотой влагалищного мазка 1-2 ст., применяли двухпросветный катетер Фолея №12-№18 (объем манжетки 25-50 мл), который вводится в просвет цервикального канала на уровне внутреннего зева и оставлялся на 9-12 часов с последующей оценкой зрелости шейки матки.

*Амниотомия* производилась у женщин со «зрелой шейкой матки» branшей пулевых щипцов в асептических условиях. Проводился КТГ-мониторинг параметров сердечной деятельности плода, сократительной активности матки. Обязательным условием перед пре-/индукцией родов являлось получение информированного согласия беременной.

Проводился КТГ-мониторинг параметров сердечной деятельности плода, сократительной активности матки.

Обязательным условием перед проведением подготовки шейки матки к родам или индукции родов являлось получение информированного согласия беременной.



## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Особенности клинико-anamнестической характеристики 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 (табл. 3.1). Возраст менархе у женщин с СД 1 типа был так же выше, чем у женщин в группе контроля, но сопоставим в основной группе сравнения. Частота менструально-овариальных нарушений у женщин с СД 1 типа была так же достоверно выше, чем в группе контроля. Однако, 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). Следовательно, у беременных с СД 1 типа менструально-овуляторные нарушения ассоциированы с риском биологической неготовности организма к родам при доношенном сроке беременности.

Таблица 3.1.

#### Характер менструальной функции

Параметр	Группы						t
	I (основная группа) N=137			Всего n=137	II группа (группа сравнения) n=50	III группа (группа контроля) n=50	
	Ia n= 35	Ib n=42	Ic n=60				
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
1	2	3	4	5	6		
Позднее менархе	5 (14,29)	4 (9,54)	8 (13,33)	17 (12,41)	10 (20)	0	t5-t4=1.2 t6-t4=4.41* t6-t5=3.54*
Возраст менархе (M±m)	12,82±0,63	12,64±0,62	12,55±0,61	12,67±0,35	12,15±0,28	10,85±0,21	t5-t4=1.16 t6-t5=3.78* t6-t4=4.51*

Менструально-овариальные нарушения	20 (40)	27 (64.29)	39 (65)	86 (62.77)	19 (38)	14 (28)	t5-t4=3.09* t6-t4=4.59* t6-t5=1.07
------------------------------------	------------	---------------	------------	---------------	------------	------------	--

\* - достоверность различий ( $p < 0,05$ ).

При изучении репродуктивного анамнеза (табл. 3.2) так же выяснилось, что первородящих женщин с СД 1 типа, которым потребовалась пре-/индукция родов, достоверно выше, чем при спонтанном начале родов. Число родов в анамнезе у женщин всех клинических групп было сопоставимо.

Абсолютное число женщин основной группы были повторнобеременными. Предыдущие беременности заканчивались не только родами, но и искусственными абортами с частотой, сопоставимой с группами сравнения и контроля. Тем не менее, у женщин основной группы частота непрогрессирующей беременности составила 18.98% (n=26), в группе сравнения 18% (n=9), в группе контроля – отсутствовала.

Таким образом, у абсолютного числа женщин основной группы шейка матки подвергалась в анамнезе либо механическому расширению при выполнении искусственных абортов, выскабливаний полости матки при непрогрессирующей беременности, либо вследствие естественной родовой деятельности (у 35,77% (n=47) дважды). Тем не менее, при доношенной беременности потребовалось применение различных методов индукции родов.

Таблица 3.2.

#### Особенности репродуктивной функции женщин

Параметр	Группы						t
	I (основная группа) N=137			Всего	II группа (группа сравнения) n=50	III группа (группа контроля) n=50	
	Ia n=35	Ib n=42	Ic n=60				
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
	1	2	3	4	5	6	
Первородящие	18 (51.43)	30 (71.43)	40 (66.67)	88 (64.23)	17 (34)	13 (26)	t5-t4=3.85* t6-t4=5.14* t6-t5=0.88
Повторнородящие	17 (48.57)	12 (28.57)	20	49	33 (66)	37 (74)	t5-t4= t6-t4=

			(33.33)	(35.77)			t6-t5=0.88
Число родов в анамнезе (M±m)	0,51±0,1 (0-2)	0,32±0,09 (0-2)	0,37±0,07 (0-2)	0,39±0,05 (0-2)	0,34±0,05 (0-2)	0,35±0,05	
Первобеременные	0	0	0	0	8 (16)	12 (24)	t6-t5=1.01
Возраст после 30 лет	14 (40)	14 (33.33)	18 (30)	46 (33.58)	11 (22)	19 (38)	t5-t4=1.63 t6-t4=0.56 t6-t5=1.77
Артифициальные аборт	21 (60)	30 (71)	27 (45)	78 (56.93)	28 (56)	22 (44)	t5-t4=0.11 t6-t4=1.58 t6-t5=1.21
Непрогрессирующая беременность	5 (14.29)	8 (19.05)	13 (21.67)	26 (18.98)	9 (18)	0	t5-t4=0.15 t6-t4=5.66* t6-t5=3.31*

\* - достоверность различий (p<0,05).

При оценке эндокринных нарушений помимо СД 1 типа (табл. 3.3) выяснилось, что у 67,15% (n=92) женщин основной группы имелись нарушения жирового обмена. ИМТ в основной группе был достоверно выше чем в группе контроля (30,32±0,72 vs. 21,18±0,35), но сопоставим с ИМТ в группе сравнения - 29,11±0,5.

Гипотиреоз выявлялся достоверно чаще у женщин с СД 1 типа, независимо от того, применялась индукция родов или нет.

Таблица 3.3.

Особенности эндокринопатий, помимо СД 1 типа

Параметр	Группы						t
	I (основная группа) N=137			Всего	II группа (группа сравнения) n=50	III группа (группа контроля) n=50	
	Ia n= 35	Ib n=42	Ic n=6 0				
	1	2	3	4	5	6	
n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%		
Нарушение жирового обмена	19 (54.29)	31 (72.81)	42 (70)	92 (67.15)	33 (66)	0	t5-t4=0.15 t6-t4=16.74* t6-t5=9.85*

ИМТ M±m (min-max)	30,3±1,09 (20,86-38,39)	30,35±1,9 (21,24-41,52)	30,30±1,49 (18,2-40,5)	30,32±0,72 (18,2-41,52)	29,11±0,5 (20-38,3)	21,18±0,35 (19,8-23)	t5-t4=1.38 t6-t4=11.42* t6-t5=12.99*
Гипотиреоз	6	8	9	23 (16.79)	6 (12)	0	t5-t4=0.86 t6-t4=5.26* t6-t5=2.61*

Субкомпенсация СД 1 типа до наступления настоящей беременности у женщин основной и сравнительной групп выявлялась с сопоставимой частотой: 43,07 vs. 56%. Декомпенсации СД в анамнезе не было ни у одной женщины (табл. 3.4.).

Таблица 3.4.

Частота выявления субкомпенсации СД 1 типа в анамнезе

	Группы			Всего	II группа (группа сравнения) n=50	t
	I (основная группа) N=137					
	Ia n= 35	Ib n=42	Ic n=60			
	1	2	3			
	n/%	n/%	n/%			
Субкомпенсация СД до настоящей беременности	12 (34.29)	19 (45.24)	28 (46.68)	59 (43.07)	28 (56)	t5-t4=1.58

Учитывая наличие СД 1 типа и в большинстве случаев отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, представляло интерес проведение прегравидарной и прекоцепционной подготовки у женщин основной и сравнительной групп (табл. 3.5).

Оказалось, что у женщин с СД 1 типа и спонтанным началом родов (группа сравнения) прегравидарная подготовка не проводилась, а прекоцепционная подготовка проводилась только у 30% (n=15) женщин.

У женщин основной группы прегравидарная подготовка проводилась достоверно чаще – у 61,31% (n=84) женщин, но прекоцепционная подготовка проводилась с сопоставимой частотой с группой сравнения.

Таким образом, выяснилось, что женщины основной группы, несмотря на проведение прегравидарной и прекоцепционной подготовки имеют нарушения регуляции биологической подготовки к родам, так как им потребовалась пре-/индукция родов. Подтверждением данного предположения может так же служить необходимость пре-/индукции овуляции у 10,22% (n=14) женщин основной группы.

Таблица 3.5.

Частота проведения прегравидарной и прекоцепционной подготовки

Параметр	Группы						
	I (основная группа) N=137			Всего	II группа (группа сравне- ния) n=50	III группа (группа кон- троля) n=50	t
	Ia n= 35	Ib n=42	Ic n=60				
	1	2	3	4	5	6	
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
Прегравидарная подготовка	24 (68.57)	27 (64.29)	33 (55)	84 (61.31)	0	0	t5- t4=14.74* t6- t4=14.74*
Прекоцепционная подготовка	16 (45.71)	19 (45.24)	23 (38.33)	58 (42.34)	15 (30)	0	t5- t4=1.59 t6- t4=10.03* t6- t5=4.63*
Индукция овуляция перед настоящей беременностью	8 (22.86)	6 (14.29)	0	14 (10.22)	0	0	t5- t4=3.95* t6- t4=3.95*

Отсутствие прегравидарного и прекоцепционного консультирования вызывает множество вопросов с учетом того, что у 25,55% (n=35) женщин основной группы и 36% (n=18) женщин группы сравнения в предыдущую беременность отмечалась субкомпенсация сахарного диабета, что привело к диабетической фетопатии новорожденных у 15,33% (n=21) и 22% (n=11) женщин основной и сравнительной групп при предыдущих родах (табл. 3.6).

## Исходы СД 1 типа при предыдущих родах

Параметр	Группы						
	I (основная группа) N=137			Всего	II группа (группа сравне- ния) n=50	III группа (группа кон- троля) n=50	t
	Ia n= 35	Ib n=42	Ic n=60				
	1	2	3	4	5	6	
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
Субкомпенсация СД в предыдущую беременность	11 (31.43)	8 19.05	16 (26.67)	35 (25.55)	18 (36)	-	
Рождение ранее де- тей с ДФ	7 (20)	5 (11.9)	9 (15)	21 (15.33)	11 (22)	-	t5- t4=1.01

**3.2. Особенности течения настоящей беременности.**

При оценке осложнений, выявленных в настоящую беременность, выяснилось следующее (табл. 3.7).

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. Тем не менее, беременным основной группы понадобились меры, по подготовке шейки матки к запуску родовой деятельности. Субкомпенсация сахарного диабета была выявлена у беременных основной и сравнительной групп с сопоставимой частотой. Обращает внимание, что у женщин в подгруппе Ic частота женщин с субкомпенсацией СД 1 типа была максимальной – 65%. Во II триместре беременности только у 46,72% (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 (доплерометрия, биофизический профиль плода, кардиотокография) хронической плацентарной недостаточности в стадии компенсации. Диабетическая фетопатия (табл. 3.8), несмотря на контролируемую гликемию и динамически корригируемую инсулинотерапию, была диагностирована у 33.58% (n=46) женщин основной и 44% (n=22) женщин группы сравнения.

Таблица 3.7.

## Осложнения настоящей беременности по триместрам

Параметр	Группы						
	I (основная группа) N=137			Всего	II группа (группа сравнения) n=50	III группа (группа контроля) n=50	t
	Ia n= 35	Ib n=42	Ic n=60				
	1	2	3	4	5	6	
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
<b>I триместр</b>							
Угрожающий самопроизвольный аборт	35 (100)	42 (100)	60 (100)	137 (100)	50 (100)	11 (22)	t6- t4=13.31* t6- t5=13.31*
Начавшийся самопроизвольный аборт	11 (31.43)	10 (23.81)	14 (23.33)	35 (25.55)	26 (52)	0	t5-t4= t6- t4=6.86* t6- t5=7.36*
Субкомпенсация СД	22 (62.86)	24 (57.14)	39 (65)	85 (62.04)	35 (70)	-	t5- t4=1.03
<b>II триместр</b>							
Избыточная прибавка веса во время данной беременности	12 (34.29)	18 (42.86)	33 (55)	63 (45.99)	29 (58)	0	t5- t4=1.47 t6- t4=10.80* t6- t5=8.31*

Угрожающий самопроизвольный аборт	18 (51.43)	21 (50)	25 (41.67)	64 (46.72)	0	0	t5-t4= t6- t4=10.96* t6- t5=10.96*
Субкомпенсация СД	33 (94.29)	37 (88.10)	52 (86.67)	122 (89.05)	43 (86)	-	t5- t4=0.55
<b>III триместр</b>							
Хроническая плацентарная недостаточность	35 (100)	42 (100)	60 (100)	137 (100)	50 (100)	0	
Субкомпенсация СД	26 (74.29)	30 (71.43)	41 (68.33)	97 (70.80)	35 (70)	-	t5- t4=0.11

Таблица 3.8.

Частота выявления диабетической фетопатии (ДФ)  
в настоящую беременность

Параметр	Группы						
	I (основная группа) N=137			Всего	II группа (группа сравне- ния) n=50	III группа (группа кон- троля) n=50	t
	Ia n= 35	Ib n=42	Ic n=60				
	1	2	3	4	5	6	
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
Диабетическая фетопатия	14 (40)	19 (45.24)	13 (21.67)	46 (33.58)	22 (44)	нет	t5- t4=1.29

### 3.3. Особенности родового процесса в зависимости от методов пре-/индукции родов

Касательно оценки функционального состояния маточно-плодово-плацентарного комплекса необходимо отметить, что различные методы пре-/индукции родов оказывали различное влияние (табл. 3.9).

При межгрупповом сравнении достоверных отличий в показателях систолического-диастолического кровотока в маточных артериях, артериях пуповины плода и средне-мозговой артерии плода выявлено не было.



При внутригрупповом сравнении показателей доплерометрии до начала пре-/индукции родов и с началом регулярной родовой деятельности также не было выявлено достоверных отличий.

Несмотря на то, что показатели СДО в маточных артериях достигали 3.4 у.е., данные значения объяснялись периодическим сокращением миометрия, что было ожидаемо при пре-/индукции родов.

Таблица 3.9.

Показатели гемодинамики маточно-плодово-плацентарного комплекса (систола-диастолическое отношение, СДО) до и после пре-/индукции родов

СДО	I (основная группа) N=137				II группа (группа сравне- ния) n=50	III группа (группа кон- троля) n=50	t- критерий
	Ia n= 35	Ib n=42	Ic n=60	Всего N=137			
	1	2	3	4			
	M±m (Me; Min- Max)	M±m (Me; Min- Max)	M±m (Me; Min- Max)	M±m (Me; Min- Max)			
СДО а. uterina, у.е. (M+m) до пре- /ин- дук- ции	2,05±0,10 (1,95; 1,5-3,4)	2,08±0,09 (1,98; 1,5-2,5)	2,04±0,09 (1,95; 1,5±2,09)	2,04±0,6 (1,95; 1,5-3,4)	2,02±0,06 (1,8; 1,5±2,2)	2,05±0,07 (1,8; 1,6±2,1)	t3-t1=0.25 t3-t2=0.47 t2-t1=0.22
СДО а. uterina, у.е. (M+m) после пре- /ин- дук- ции	2,29±0,10 (2,2; 1,7- 3,4)	2,18±0,10 (1,98; 1,5-3,4)	-	-	Преиндукция/индук- ция родов не прово- дилась. Спонтанное начало родов		t2-t1=0.74
СДО а. umb., у.е. (M+m)	2,51±0,05 (2,5; 2,2- 2,9)	2,50±0,05 (2,5; 2,0- 2,9)	2,51±0,5 (2,35; 1,8-3,0)	2,51±0,03 (2,5; 2,0- 2,9)			t3-t1=0.28 t3-t2=0.02 t2-t1=0.28

до пре- ин- дук- ции						
СДО а. umb., у.е. (M+m)	2,51±0,05 (2,5; 2,0- 2,9)	2,50±0,05 (2,5; 2,0- 2,9)	-	-		t3-t1=0.14

\* - достоверность различий (p<0,05)

Противоположная картина была выявлена при оценке интегрального показателя кардиотокографии – STV (табл. 3.10), и были выявлены закономерности.

Так, у женщин с СД 1 типа и пре-/индукцией родов межгруппового отличия выявлено не было. Однако пре-/индукция родов достоверно снижала показатели STV через 2 часа. У женщин с преиндукцией родов мифепристоном эти изменения были наиболее выраженными. Несмотря на то, что минимальные показатели не были ниже 8,29, что соответствует норме при сократительной активности матки, STV снизилось с 11,93±0,38 до 8,88±0,51 (p<0,05).

Таким образом, пре-/индукция родов сопровождается изменениями функционального состояния плода, рисками его гипоксии. Особенно при дополнительных неблагоприятных факторах.

Таблица 3.10.

Показатели кардиотокографии (STV) до и после пре-/индукции родов

STV	I (основная группа) N=137				II группа (группа сравне- ния) n=50	III группа (группа кон- троля) n=50	t- крите- рий
	Ia n= 35	Ib n=42	Ic n=60	Всего			
	1	2	3	4			
	M±m (Me; Min- Max)	M±m (Me; Min- Max)	M±m (Me; Min- Max)	M±m (Me; Min- Max)			
До пре-/ин- дукции ро- дов	11,93± 0,38	11,82±0, 48 (12; 10- 14)	11,73±0,3 4 (11,8; 10- 14,2)	11,83± 0,37 (11,7;	11,80±0, 31 (11,5; 11,5- 13,9)	12,22±0,3 31 (12,2; 11,6-13,9)	t3- t1=0.39 t3- t2=0.15



a	Максимальный уровень при беременности	8,54±0,53	8,17±0,53	7,98±0,44	8,1±0,28	8,31±0,24	3,27±0,03	t5-t4=0.57 t6-t4=17.15* t6-t5=20.24*
b		4,30±0,11	3,76±0,14	4,43±0,13	4,16±0,08	-	-	
c	Через 2 часа после пре-индукции родов	6,58±0,31	4,93±0,16	5,39±0,13	5,64±0,15	-	-	t1-t2=4.43* t1-t3=3.54* t2-t3=2.23*
d	С началом родов	4,72±0,2	4,72±0,20	4,72±0,2	4,72±0,11	6,85±0,11	3,44±0,03	t5-t6=29.91* t5-t4=13.69* t6-t4=11.23*
f	В раннем послеродовом периоде	6,09±0,43	6,10±0,43	6,10±0,43	6,10±0,26	6,82±0,33	3,82±0,02	t5-t4=1.71 t6-t4=8.74* t6-t5=9.07*
t-критерий		ta-tb=7.83* tb-tc=6.93* tc-td=5.04* td-tf=2.89* ta-tf=3.59*	ta-tb=8.04* tb-tc=5.5* tc-td=0.89 td-tf=2.91* ta-tf=3.03*	ta-tb=7.74* tb-tc=5.52* tc-td=2.81* td-tf=2.91* ta-tf=3.06*		ta-td=5.53* td-tf=0.09 ta-tf=3.65*	-	

\* - достоверность различий (p<0,05)

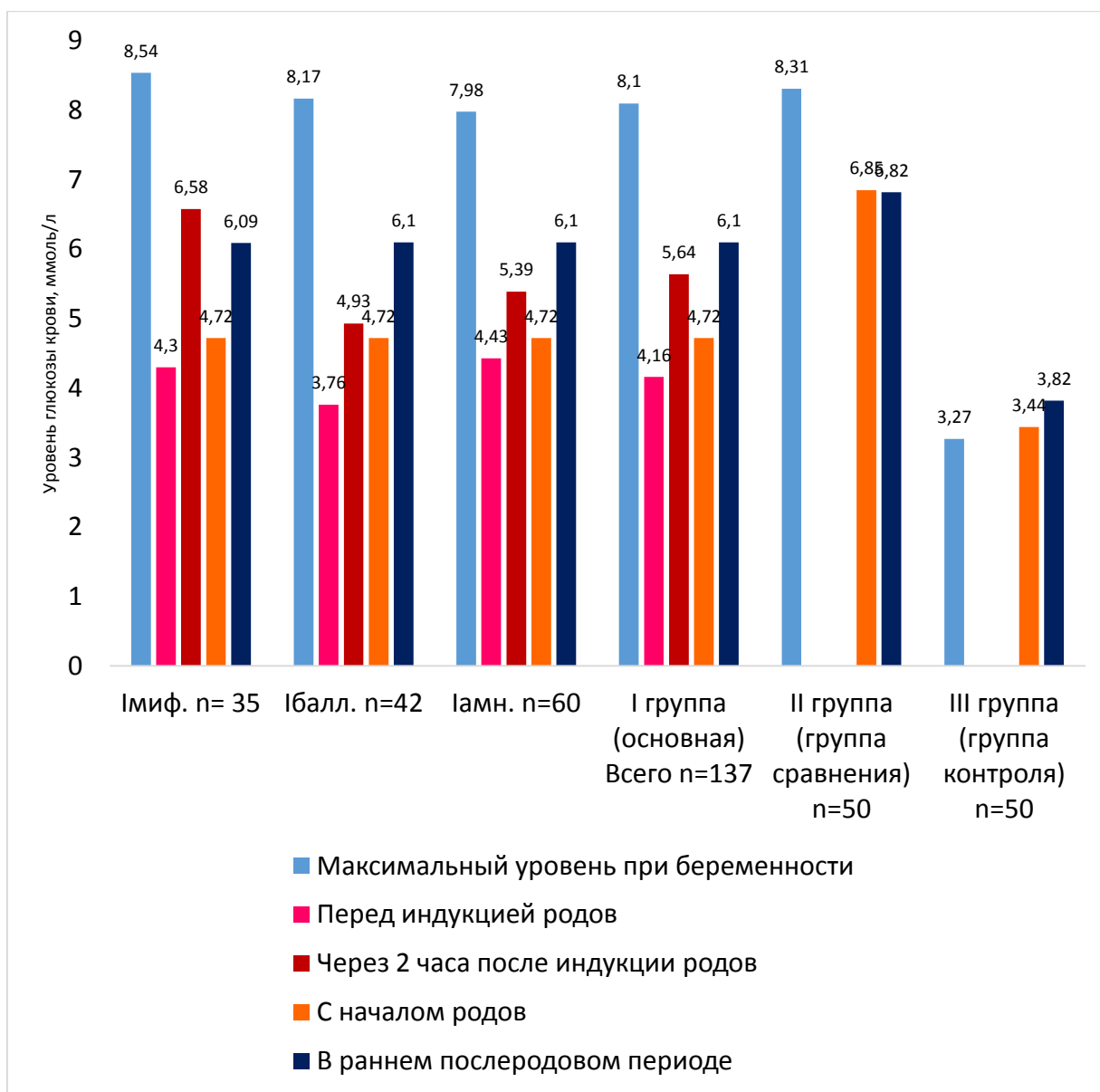


Рисунок 3.1. Динамика гликемии при различных методах пре-/ индукции родов

Таблица 3.12.

Общие данные о гликемии при беременности, до и после пре/индукции родов у женщин с СД и индуцированными родами.

Глюкоза крови до пре-/индукции родов		Глюкоза крови, максимальный уровень		Глюкоза крови после приема мифепристона		Глюкоза крови с началом родовой деятельности		Глюкоза крови после родов	
Показатель	Значение	Показатель	Значение	Показатель	Значение	Показатель	Значение	Показатель	Значение
Среднее	4,16 4444	Среднее	8,099 259	Среднее	5,635 37	Среднее	4,7222 22	Среднее	6,095 556

Стандартная ошибка	0,08 2093	Стандартная ошибка	0,282 347	Стандартная ошибка	0,153 909	Стандартная ошибка	0,1126 96	Стандартная ошибка	0,245 998
Медиана	4,22	Медиана	7,49	Медиана	5,51	Медиана	4,59	Медиана	5,575
Стандартное отклонение	0,60 3261	Стандартное отклонение	2,074 82	Стандартное отклонение	1,130 997	Стандартное отклонение	0,8281 41	Стандартное отклонение	1,807 711
Минимум	2,6	Минимум	4,8	Минимум	3,46	Минимум	3,58	Минимум	2,78
Максимум	5,6	Максимум	14,01	Максимум	8,95	Максимум	6,32	Максимум	9,8
Максимум	5,6	Максимум	14,01	Максимум	8,95	Максимум	6,32	Максимум	9,8
<i>Женщины с СД I типа и индукцией родов мифепристоном</i>									
<b>Глюкоза крови до пре-/индукции родов</b>		<b>Глюкоза крови, максимальный уровень</b>		<b>Глюкоза крови после приема мифепристона</b>		<b>Глюкоза крови с началом родовой деятельности</b>		<b>Глюкоза крови после родов</b>	
<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>	<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>	<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>	<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>	<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>
Среднее	4,303 333	Среднее	8,154 444	Среднее	6,58	Среднее	4,7211 11	Среднее	6,092 222
Стандартная ошибка	0,110 79	Стандартная ошибка	0,526 296	Стандартная ошибка	0,304 945	Стандартная ошибка	0,1990 37	Стандартная ошибка	0,434 509
Медиана	4,24 5	Медиана	7,49	Медиана	6,065	Медиана	4,575	Медиана	5,575
Стандартное отклонение	0,470 044	Стандартное отклонение	2,232 883	Стандартное отклонение	1,293 772	Стандартное отклонение	0,8444 41	Стандартное отклонение	1,843 464
Минимум	3,69	Минимум	4,8	Минимум	5,03	Минимум	3,58	Минимум	2,78
Максимум	5,6	Максимум	14,01	Максимум	8,95	Максимум	6,32	Максимум	9,8
<i>Женщины с СД I типа и индукцией родов баллоном Фолея</i>									
<b>Глюкоза крови до пре-/индукции родов</b>		<b>Глюкоза крови, максимальный уровень</b>		<b>Глюкоза крови после приема мифепристона</b>		<b>Глюкоза крови с началом родовой деятельности</b>		<b>Глюкоза крови после родов</b>	
<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>	<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>	<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>	<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>	<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>
Среднее	3,758 889	Среднее	8,165	Среднее	4,932 222	Среднее	4,72277 8	Среднее	6,097 222
Стандартная ошибка	0,138 262	Стандартная ошибка	0,5247 25	Стандартная ошибка	0,162 817	Стандартная ошибка	0,19895 9	Стандартная ошибка	0,434 279
Медиана	3,865	Медиана	7,49	Медиана	4,99	Медиана	4,59	Медиана	5,62
Стандартное отклонение	0,586 594	Стандартное отклонение	2,2262 19	Стандартное отклонение	0,690 776	Стандартное отклонение	0,84411 3	Стандартное отклонение	1,842 488
Минимум	2,6	Минимум	4,8	Минимум	3,46	Минимум	3,58	Минимум	2,78
Максимум	4,75	Максимум	14,01	Максимум	6,04	Максимум	6,32	Максимум	9,8
<i>Женщины с СД I типа и индукцией родов амниотомией</i>									
<b>Глюкоза крови до пре-/индукции родов</b>		<b>Глюкоза крови, максимальный уровень</b>		<b>Глюкоза крови после приема мифепристона</b>		<b>Глюкоза крови с началом родовой деятельности</b>		<b>Глюкоза крови после родов</b>	
<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>	<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>	<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>	<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>	<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>
Среднее	4,4311 11	Среднее	7,978 333	Среднее	5,393 889	Среднее	4,72277 8	Среднее	6,097 222
Стандартная ошибка	0,1290 31	Стандартная ошибка	0,438 177	Стандартная ошибка	0,130 57	Стандартная ошибка	0,19895 9	Стандартная ошибка	0,434 279
Медиана	4,595	Медиана	7,49	Медиана	5,51	Медиана	4,59	Медиана	5,62
Стандартное отклонение	0,5474 31	Стандартное отклонение	1,859 03	Стандартное отклонение	0,553 96	Стандартное отклонение	0,84411 3	Стандартное отклонение	1,842 488

								отклоне- ние	
Минимум	2,6	Минимум	4,8	Минимум	3,56	Минимум	3,58	Минимум	2,78
Максимум	4,9	Макси- мум	12,1	Максимум	6,05	Максимум	6,32	Макси- мум	9,8

При оценке индекс амниотической жидкости (ИАЖ) (табл. 3.13) нами было установлено, что у женщин основной группы он был достоверно ниже, чем не только в группе контроля ( $11,89 \pm 0,54$  v.s.  $18,41 \pm 0,85$  см), но и в группе сравнения ( $11,89 \pm 0,54$  v.s.  $16,25 \pm 1,18$  см). При спонтанном начале родов ИАЖ был сопоставим у женщин, как группы контроля, так и группы сравнения, то есть независимо от наличия СД 1 типа или его отсутствия. Достоверных внутригрупповых отличий в ИАЖ у женщин основной группы не выявлено. Тем не менее, только у 4 женщин подгруппы Ia ИАЖ был в пределах 4-6 см.

Таблица 3.13.

Индекс амниотической жидкости (ИАЖ) у женщин накануне родов

ИАЖ	I (основная группа) n=137			Всего	II группа (группа сравне- ния) n=50	III группа (группа контроля) n=50	t- критерий
	Ia n= 35	Ib n=42	Ic n=60				
	1	2	3				
	(M±m)	(M±m)	(M±m)				
	12,54± 1,14	10,59±0, 90	12,41± 0,83	11,89± 0,54	16,25±1,18	18,41±0,85	t5- t4=3.36* t6- t4=6.47* t6-t5=1.49

\* - достоверность различий ( $p < 0,05$ )

Оценка зрелости шейки матки по шкале Бишоп (табл. 3.14) являлась критерием для выбора метода пре-/индукции родов, критериям включения в определенные клинические группы. У женщин Ia подгруппы зрелость шейки матки была наименьшей, достоверно ниже, чем в подгруппе Ib и составила  $4,97 \pm 0,19$  баллов, минимальные значения – 2 балла. Несмотря на то, что в подгруппе Ib зрелость шейки матки составила  $5,52 \pm 0,20$  баллов, и минимальные значения





	8,43±0,35	8,11±0,37	7,91±0,26	8,15±0,19	7,81±0,22	7,73±0,17	t5- t4=1.17 t6- t4=1.65 t6- t5=0.29  t3- t1=1.19 t3- t2=0.44 t2- t1=0.63
--	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	--

В настоящем исследовании было выявлено достоверно более высокое значение показателя базального тонуса матки, определенного при токографии -  $10,35 \pm 0,37$  мм.рт.ст (табл. 3.16). Данный результат согласуется с показателями кардиотокографии: выявлена положительная сильная корреляционная связь ( $r=0,85$ ). Таким образом, преиндукция родов мифепристоном ассоциирована с риском повышения базального тонуса матки с началом родов, внутриутробной гипоксии плода, что требует своевременной диагностики для принятия решения о дальнейшей тактике ведения родов. Полученный результат особенно важен с учетом достоверного увеличения уровня глюкозы крови в течение 2 часов от приёма мифепристона с целью преиндукции родов у женщин с СД 1 типа.

Таблица 3.16.

Характеристика сократительной активности матки в родах

Параметр	Группы					t
	I (основная группа) N=137			II группа (группа сравнения) n=50	III группа (группа контроля) n=50	
	Ia n= 35	Ib n=42	Ic n=60			
	1 (M±m)	2 (M±m)	3 (M±m)	4 (M±m)	5 (M±m)	
Средний тонус матки (вне схватки), мм.рт.ст	10,35±0,37	9,46±0,21	9,36±0,15	9,25±0,11	9,2 ± 0,15	t1- t2=2.09* t1- t3=2.48* t1- t4=2.85*

						t1- t5=2.88*
--	--	--	--	--	--	-----------------

При \* -  $p < 0,05$

При оценке методов родоразрешения (табл. 3.17) было установлено, что у женщин с СД 1 типа и индукцией родов (основной группы) частота родоразрешения через естественные родовые пути была достоверно ниже и составила 79,56% (n=109) vs. 86% (n=43) в группе сравнения. Наибольшая частота родоразрешения через естественные родовые пути была у женщин I миф. подгруппы – 71,43% (n=25).

Основным показанием к кесареву сечению в I периоде родов была вторичная слабость родовой деятельности при наличии интранатальной гипоксии плода.

Таблица 3.17.  
Метод родоразрешения

Метод родоразрешения	Группы						t
	I (основная группа) N=137			Всего	II группа (группа сравнения) n=50	III группа (группа контроля) n=50	
	Ia n= 35	Ib n=42	Ic n=60				
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%	
Естественные роды	25 (71.43)	35 (83.33)	49 (81.67)	109 (79.56)	43 (86)	50 (100)	t5-t4=1.07 t6-t4=5.93* t6-t5=2.85*  t1-t5=1.61 t2-t5=0.35 t3-t5=0.69  t1-t6=3.74* t2-t6=2.90* t3-t6=3.67*
Кесарево сечение	10 (28.57)	7 (16.57)	11 (18.33)	28 (20.44)	7 (14)	0	

При \* -  $p < 0,05$

Кровопотеря у женщин всех клинических групп была физиологической и сопоставимой внутри группы и при межгрупповом сравнении: в группе

Ib=248±5,51 мл, в группе Ib =245±5,42 мл, в группе Ic =250±5,48 мл, во II группе 245±5,54 мл и в III группе 238±3,88 мл.

### 3.4. Особенности состояния новорожденного

При оценке состояния новорожденного по шкале Апгар (табл. 3.18) было установлено, что СД1 типа, независимо от пре-/индукции родов или её отсутствия достоверно ухудшает прогноз для новорожденного.

Так на 1-й минуте состояние по Апгар было сопоставимо в основной и сравнительной группах: 7,82±0,07 и 7,87±0,08 баллов соответственно vs. 8,94±0,06 в группе контроля.

Однако на 5-й минуте оценка по шкале Апгар была достоверно ниже в основной группе (8,39±0,13), чем группе сравнения (8,81±0,14) и тем более в группе контроля (9,62±0,05).

У новорожденных от матерей Ia подгруппы состояние по Апгар имело наименьшую оценку - 7,89±0,3 баллов, что достоверно отличалось, как внутри основной группы, так и между группами сравнения и контроля.

Таблица 3.18.  
Состояние новорожденного по шкале Апгар

Оценка по шкале Апгар	Группы						t
	I (основная группа) N=137			Всего	II группа (группа сравнения) n=50	III группа (группа контроля) n=50	
	Ia n= 35	Ib n=42	Ic n=60				
	1	2	3	4	5	6	
	(M±m)	(M±m)	(M±m)	(M±m)	(M±m)	(M±m)	
На 1-й минуте	7,67±0,16	7,89±0,08	7,88±0,08	7,82±0,07	7,87±0,08	8,94±0,06	t5- t4=0.47 t6- t4=12.5 * t6- t5=10.7 *

При \* -  $p < 0,05$

На 5-й минуте	7,89±0,3	8,56±0,15	8,72±0,14	8,39±0,13	8,81±0,14	9,62±0,05	t5-t4=2.2* t6-t4=8.83* t6-t5=5.45*
							t1-t2=2.0* t1-t3=2.51* t1-t5=2.78*

Новорожденные основной группы достоверно чаще после родов переводились не в физиологическое отделение новорожденных, а в палату интенсивной или реанимационной терапии (табл. 3.19). Наиболее осложненное течение неонатального периода было отмечено у новорожденных, рожденных от матерей Ia подгруппы: 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.

Таблица 3.19.

Распределение женщин в зависимости от отделений, в которые были переведены новорожденные

	I (основная группа) N=137			Всего	II группа (группа сравнения) n=50	III группа (группа контроля) n=50	t-критерий
	Ia n= 35	Ib n=42	Ic n=60				
	1	2	3				
	n/%	n/%	n/%				
<b>Отделение новорожденных</b>	25 (71.43)	37 (88.1)	54 (90)	116 (84.67)	47 (94)	50 (100)	t5-t4=2.05* t6-t4=4.98* t6-t5=1.79  t1-t2=1.83 t1-t3=2.17* t1-t5= 2.71*
<b>Отделение интенсивной терапии</b>	7 (20)	5 (11.9)	6 (10)	18 (13.4)	3 (6)	0	t1-t2=0.96 t1-t3=1.28 t1-t5= 1.85

Отделение ре-анимации новорожденных	3 (8.57)	0	0	3 (2.19)	0	0	
-------------------------------------	-------------	---	---	-------------	---	---	--

\* - достоверность различий ( $p < 0,05$ )

Таким образом, в результате проведенного исследования были получены следующие данные.

Для женщин с СД 1 достоверными факторами риска по биологической неготовности организма к родам при доношенной беременности являются менструально-овуляторные нарушения ( $p < 0,05$ ), отсутствие родов в анамнезе ( $p < 0,05$ ), субкомпенсация сахарного диабета в I триместре беременности ( $p < 0,05$ ), угроза выкидыша во II триместре беременности ( $p < 0,05$ ).

У женщин с сахарным диабетом 1 типа функциональное состояние маточно-плодовой гемодинамики при различных способах преиндукции или индукции родов достоверно не отличается от аналогичных показателей у женщин спонтанными родами.

При СД 1 типа преиндукция или индукция родов в течение последующих 2 часов после применённого метода ассоциирована с достоверным снижением показателя кардиотокографии – STV, что принципиально отличает их от спонтанных родов. У женщин с преиндукцией родов мифепристоном выявлена тенденция к снижению STV с  $11,93 \pm 0,38$  до  $8,88 \pm 0,51$  ( $p < 0,05$ ), что требует дальнейших исследований для понимания данного результата.

Было установлено, что для женщин с СД 1 эффективность преиндукции родов зависит от количества околоплодных вод: имеется корреляция между ИАЖ и временем до развития регулярной родовой деятельности (для мифепристора - отрицательная ( $r = -0,441507256$ ); для интрацервикального введения баллона - положительная ( $r = 0,363655318$ )).

Несмотря на то, что для женщин с сахарным диабетом 1 типа преиндукция или индукция родов, независимо от метода (мифепристон, интрацервикальное введение баллона, амниотомия), характерно отсутствие межгрупповых различий в продолжительности родов, как и в сравнении со спонтан-

ными родами. Однако, применение мифепристона с целью преиндукции родов у женщин с СД 1 типа было ассоциировано с возможным увеличением 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 ( $p < 0,05$ ).

Тем не менее, для женщин с СД1 частота экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения в связи с интранатальной гипоксией не зависел от того, были роды индуцированные (20,44%) или спонтанные (14%).

## ГЛАВА IV. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно проведенного исследования, нами был проведен анализ полученных данных для сравнения эффективности различных методов пре-/индукции родов у женщин с СД 1 типа.

В плане прогноза нарушений регуляции процессов запуска родовой деятельности были изучены особенности менструального, репродуктивного, гинекологического и экстрагенитального анамнеза.

Так, для женщин с СД 1 типа достоверно чаще выявлялись позднее менархе, независимо от необходимости пре-/индукции родов: (13,33% в I группе и 12,41% во II группе. Возраст менархе у женщин с СД 1 типа был выше, чем у женщин в группе контроля:  $12,67 \pm 0,35$  лет ( $p < 0,05$ ) в I группе и  $12,15 \pm 0,28$  лет ( $p < 0,05$ ) во II группе vs.  $10,85 \pm 0,21$  в группе контроля. Если особенности становления менструальной функции у женщин с СД1 типа при необходимости пре-/индукции родов и спонтанном начале родов были сопоставимы, то частота менструально-овариальных нарушений у женщин, которым потребовалась пре-/индукция родов (I, основная группа), была достоверно выше - 62.77% ( $p < 0,05$ ), чем у женщин со спонтанным началом родов (II, группа сравнения) – 38% ( $p < 0,05$ ), что косвенно может свидетельствовать о нарушении механизмов регуляции репродуктивной функции женщины и, следовательно, биологической неготовности организма женщины с СД 1 типа к родам при доношенном сроке беременности.

При изучении репродуктивного анамнеза было установлено, что для женщин основной группы характерно отсутствие родов в анамнезе, и частота первородящих женщин составила 64,23% ( $p < 0,05$ ) vs. 34% в группе сравнения; механическое расширение при выполнении ранее искусственных абортов, выскабливаний полости матки при непрогрессирующей беременности у 18.98% женщин.

Нами была предпринята попытка выявить значимые факторы прогноза необходимости пре-/индукции родов у женщин с СД 1 типа при доношенной беременности.

Оказалось, что такие факторы, как нарушение жирового обмена, гипотиреоз, рождение ранее детей с ДФ, субкомпенсация СД в предыдущую беременность, субкомпенсация СД до настоящей беременности, избыточная прибавка веса в настоящую беременность субкомпенсация СД в настоящую беременность, диабетическая фетопатия в настоящую беременность, не обладают высокой прогностической значимостью в плане необходимости пре-/индукции родов (табл. 4.1).

Была установлена слабая связь между риском необходимости пре-/индукции родов и субкомпенсацией СД в предыдущую беременность ( $RR=0.710\pm 0.238$ ,  $95\%CI_{\min-\max}$  0.445-1.132-9.567), избыточной прибавкой веса в настоящую беременность ( $RR=0.793\pm 0.152$ ,  $95\%CI_{\min-\max}$  0.589-1.068-8.323) и субкомпенсацией СД до настоящей беременности ( $RR=0.869\pm 0.091$ ,  $95\%CI_{\min-\max}$  0.727-1.039-9.819).

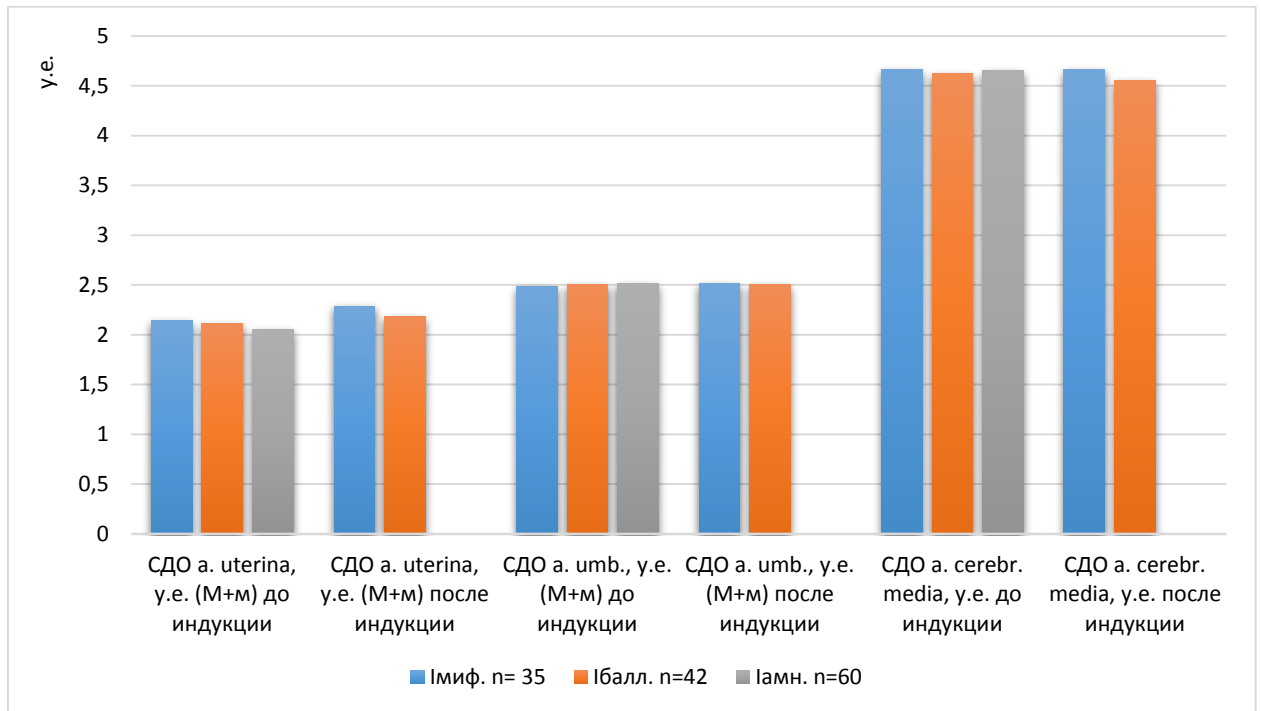
При оценке осложнений, выявленных в настоящую беременность, выяснилось, что для женщин основной группы характерно в *I триместре* беременности в подгруппе Iамн. субкомпенсация СД 1 типа у 65% женщин, во *II триместре* беременности угрожающий самоаборт у 46,72% женщин.

При сравнении особенности родового процесса в зависимости от методов пре-/индукции родов не было установлено достоверных отличий в показателях доплерометрии в маточных артериях, артерии пуповины плода и среднемозговой артерии плода (рис. 4.1).



**Таблица 4.1. Параметр и относительный ассоциированного с ним риска необходимости пре-/индукции родов**

Параметр	RR± S 95% CI <sub>min-max</sub>	NNT	Se	Sp	OR± S 95% CI <sub>min-max</sub>	Критерий Хи-квадрат		Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса		Критерий φ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова	
						Значение	Уровень значимости	Значение	Уровень значимости	Значение	Уровень значимости
Нарушение жирового обмена	1.014±0.095 0.842-1.221	98.10 1	0.672	0.340	1.053±0.350 0.531-2.090	0.022	p>0,05	0.001	p>0,05	0.011	несущественная
Субкомпенсация СД в настоящую беременность	1.035±0.064 0.913-1.175	32.77 5	0.739	0.318	1.324±0.491 0.506-3.465	0.329	p>0,05	0.100	p>0,05	0.042	несущественная
Гипотиреоз	1.099±0.107 0.891-1.356	13.97 0	0.168	0.88	1.480±0.492 0.565-3.878	0.641	p>0,05	0.328	p>0,05	0.059	несущественная
Рождение ранее детей с ДФ	0.697±0.334 0.362-1.340	14.98 9	0.656	0.252	0.642±0.416 0.284-1.450	1.149	p>0,05	0.727	p>0,05	0.078	несущественная
Диабетическая фетопатия в настоящую беременность	0.885±0.098 0.730-1.072	11.33 3	0.336	0.560	0.643±0.337 0.332-1.247	1.720	p>0,05	1.299	p>0,05	0.096	несущественная
Субкомпенсация СД в предыдущую беременность	0.710±0.238 0.445-1.132	9.567	0.660	0.239	0.610±0.354 0.305-1.220	1.971	p>0,05	1.490	p>0,05	0.103	<b>слабая</b>
Избыточная прибавка веса в настоящую беременность	0.793±0.152 0.589-1.068	8.323	0.685	0.221	0.616±0.334 0.320-1.186	2.116	p>0,05	1.662	p>0,05	0.106	<b>слабая</b>
Субкомпенсация СД до настоящей беременности	0.869±0.091 0.727-1.039	9.819	0.431	0.440	0.594±0.333 0.309-1.142	2.463	p>0,05	1.971	p>0,05	0.115	<b>слабая</b>

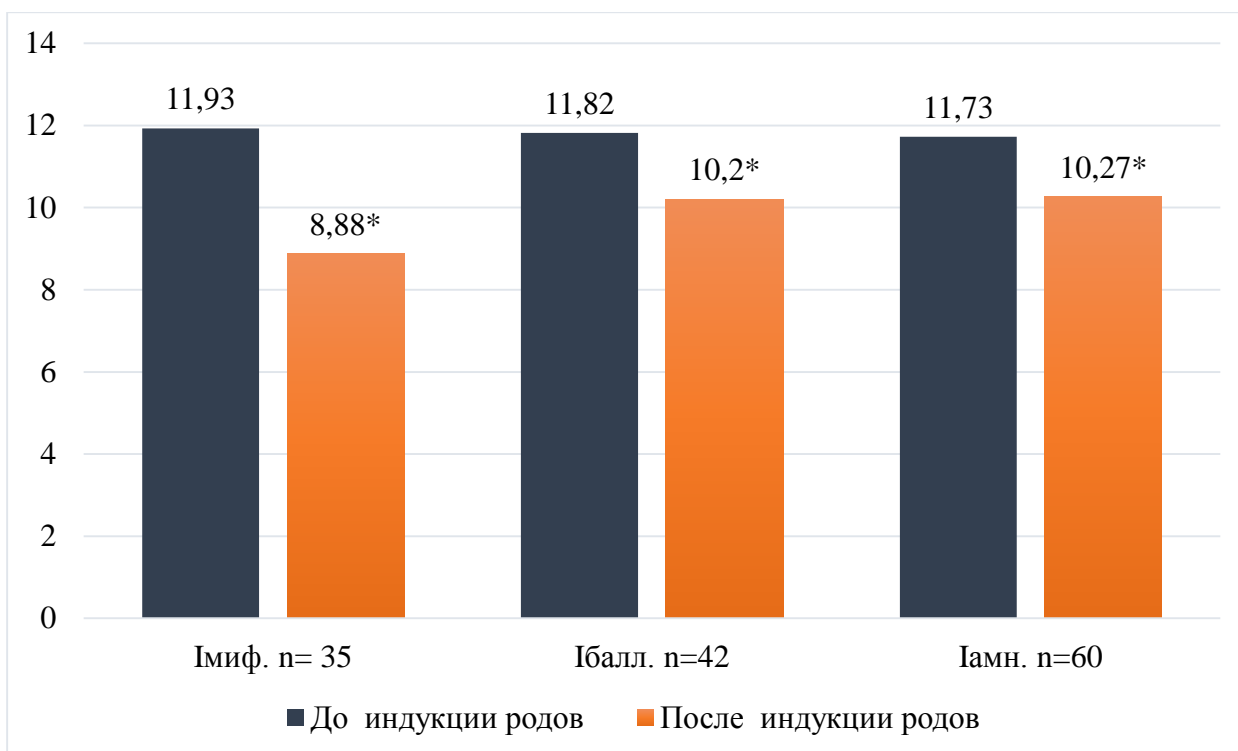


*Рисунок 4.1.* Показатели гемодинамики маточно-плодово-плацентарного комплекса (систо-диастолическое отношение, СДО) до и после пре-/индукции родов (I миф – Ia группа, I балл. - Ib группа, I амн. - Ic группа).

Были выявлены характерные особенности кардиотокографии, в частности - интегрального показателя кардиотокографии – STV (рис. 4. 2).

Установлено, что пре-/индукция родов ассоциирована с достоверным снижением показателя STV через 2 часа, независимо от метода пре-/индукции.

Преиндукция родов мифепристонем сопряжена с наибольшими нарушениями кардиотокографии, достоверным снижением STV с  $11,93 \pm 0,38$  до  $8,88 \pm 0,51$  ( $p < 0,05$ ), увеличивая риски гипоксии плода.



*Рисунок 4.2.* Показатели кардиотокографии (STV) до и после пре-/индукции родов (I миф – Ia группа, I балл - Ib группа, I амн. - Ic группа).

В настоящем исследовании принципиальное значение отводилось оценке и сравнительному анализу изменений уровня гликемии у женщин с СД 1 типа при спонтанном и индуцированном начале родов (табл. 4.2; рис. 4.3, рис. 4.4). Данный интерес так же обусловлен рисками гипергликемии с интранатальной гипоксией плода.

Таблица 4.2.

Статистические данные об уровне гликемии в зависимости от метода пре-/индукции родов у женщин с СД 1 типа.

Статистический показатель	Максимальный уровень глюкозы крови до развития родовой деятельности	Статистический показатель	Уровень глюкозы крови после индукции родов	Статистический показатель	Уровень глюкозы крови с началом родовой деятельности
<b>Преиндукция родов Мифепристоном</b>					

Среднее	7,383333	Среднее	6,485	Среднее	4,565
Стандартная ошибка	0,652409	Стандартная ошибка	0,494683	Стандартная ошибка	0,376933
Медиана	7,36	Медиана	6,66	Медиана	4,14
Минимум	4,8	Минимум	5,11	Минимум	3,8
Максимум	9,8	Максимум	7,86	Максимум	6,03
<b>Преиндукция родов интрацервикальным баллоном</b>					
Среднее	7,066667	Среднее	5,63	Среднее	4,496667
Стандартная ошибка	0,459613	Стандартная ошибка	0,348281	Стандартная ошибка	0,771542
Медиана	7,18	Медиана	5,46	Медиана	3,88
Минимум	6,22	Минимум	5,13	Минимум	3,58
Максимум	7,8	Максимум	6,3	Максимум	5,9
<b>Индукция родов амниотомией</b>					
Среднее	8,673333	Среднее	5,37	Среднее	5,17
Стандартная ошибка	1,17532	Стандартная ошибка	0,291433	Стандартная ошибка	0,574543
Медиана	7,8	Медиана	5,13	Медиана	5,4
Минимум	7,22	Минимум	5,03	Минимум	4,08
Максимум	11	Максимум	5,95	Максимум	6,03

Если повышение уровня глюкозы крови с началом родовой деятельности закономерно и ожидаемо, то сведений о том, как различные методы преиндукции родов могут оказывать на это влияние, нет.

Было выявлено, что применение мифепристона с целью преиндукции родов у женщин с СД 1 типа ассоциировано со значительной и достоверно более высокой гипергликемией через 2 часа после преиндукции. У женщин подгруппы Ia уровень глюкозы крови увеличился с  $4,30 \pm 0,11$  ммоль/л до  $6,58 \pm 0,31$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), что достоверно отличалось от женщин подгрупп Ib и Ic, и потребовало дополнительного введения инсулина.

Применение мифепристона с целью преиндукции родов у женщин с СД 1 типа ассоциировано с максимальным уровнем глюкозы крови до развития родовой деятельности:  $8,54 \pm 0,53$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

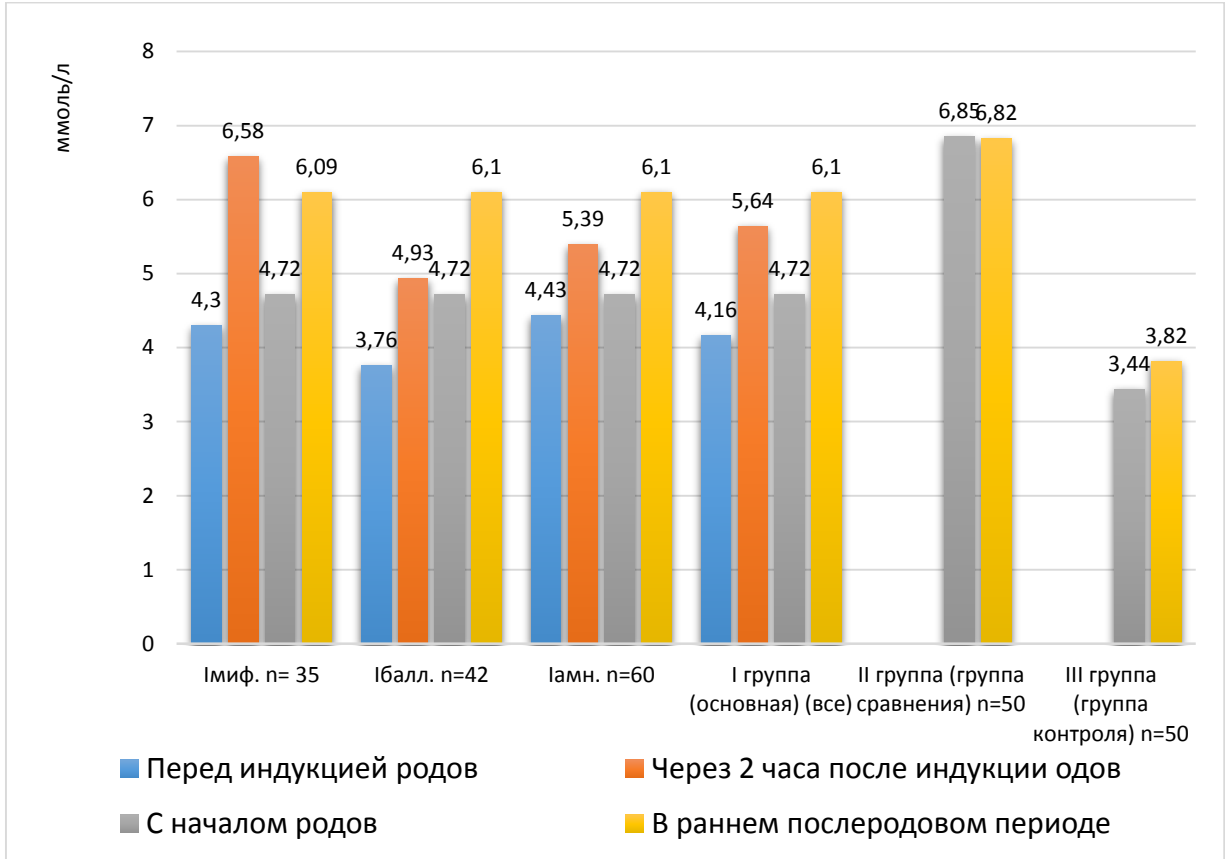


Рис. 4.3. Показатели гликемии при беременности, до и после пре-/индукции родов

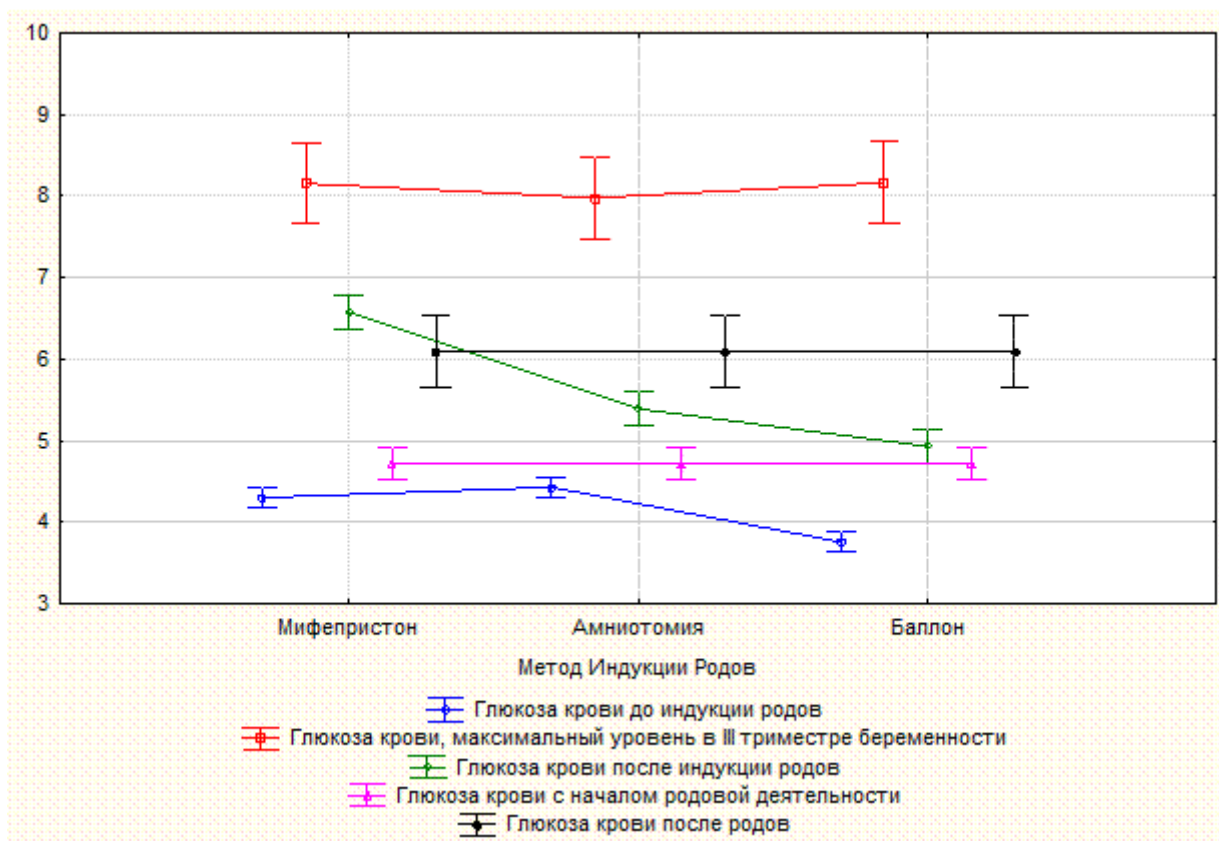


Рис. 4.4. Динамика изменения гликемии в зависимости от метода пре-/индукции родов

Для оценки эффективности пре-/индукции родов особое внимание уделялось не только сравнительной оценке зрелости шейки матки, что обуславливало метод пре-/индукции родов (рис. 4.5). Так же проводился сравнительный анализ количества околоплодных вод, ИАЖ.

Установлено, что у женщин с СД 1 типа и индуцированными родами (I, основная группа) индекс амниотической жидкости (ИАЖ) был достоверно ниже -  $11,89 \pm 0,54$  см ( $p < 0,05$ ), чем у женщин в группе контроля ( $18,41 \pm 0,85$  см) и в группе сравнения ( $16,25 \pm 1,18$  см). Для женщин, которым была показана преиндукция родов мифепристоном, было характерно наличие маловодия в 11,43% случаев, и ИАЖ составлял 4-6 см.

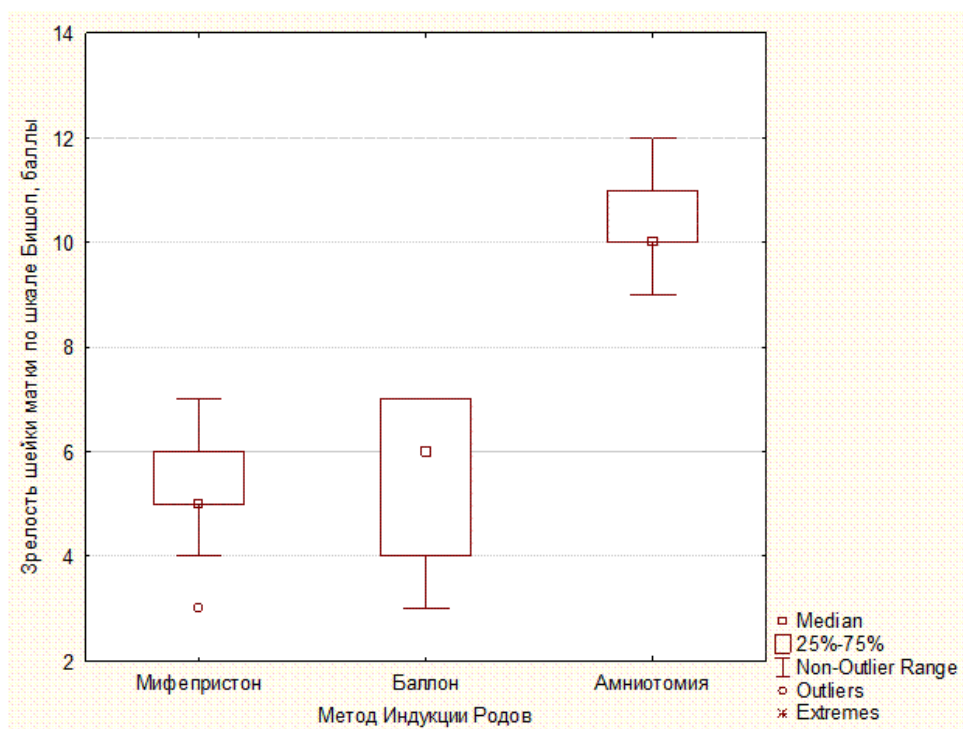


Рис 4.5. Степени «зрелости» шейки матки к родам по шкале Бишопа

Была оценена возможная связь ИАЖ с оценкой зрелости шейки матки и временем, необходимым для развития регулярной родовой деятельности при различных методах пре-/индукции родов (табл. 4.3).

Таблица 4.3.

Связь ИАЖ с оценкой зрелости шейки матки и временем, необходимым для развития регулярной родовой деятельности при различных методах преиндукции родов ( индекс корреляции, r)

	ИАЖ	Зрелость ШМ по шкале Бишоп	Время до эффекта
<i>Преиндукция родов мифепристоном</i>			
ИАЖ	1		
Зрелость ШМ по шкале Бишоп	-0,108751947	1	
Время до эффекта	<b>-0,441507256</b>	<b>0,302724</b>	1
<i>Преиндукция родов интрацервикальным баллоном</i>			

<b>ИАЖ</b>	1		
<b>Зрелость ШМ по шкале Бишоп</b>	<b>0,363655318</b>	1	
<b>Время до эффекта</b>	<b>0,232339384</b>	<b>0,231765</b>	1
<i><b>Индукция родов амниотомией</b></i>			
<b>ИАЖ</b>	1		
<b>Зрелость ШМ по шкале Бишоп</b>	-0,076017701	1	
<b>Время до эффекта</b>	-0,059825731	0,148877	1

**Значение коэффициента корреляции  $r$**

$0 < r \leq 0,2$

$0,2 < r \leq 0,5$

$0,5 < r \leq 0,7$

$0,7 < r \leq 0,9$

$0,9 < r \leq 1$

**Интерпретация**

Очень слабая корреляция

Слабая корреляция

Средняя корреляция

Сильная корреляция

Очень сильная корреляция

Так, при преиндукции родов *мифепристоном* выявлены:

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 регулярной родовой деятельности) ( $r = 0,302724$ );

при преиндукции родов путем *интрацервикального введения баллона* установлены: 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.



В ходе настоящего исследования было установлено, что для женщин с СД 1 типа эффективная доза мифепристона для преиндукции родов в течение  $42,61 \pm 5,95$  часов составляет  $262,86 \pm 21,34$  мг; основной доле -77% женщин - для развития регулярной родовой деятельности достаточно 200 мг, только 14% - 400 мг и 9% 600 мг (рис. 4.6).

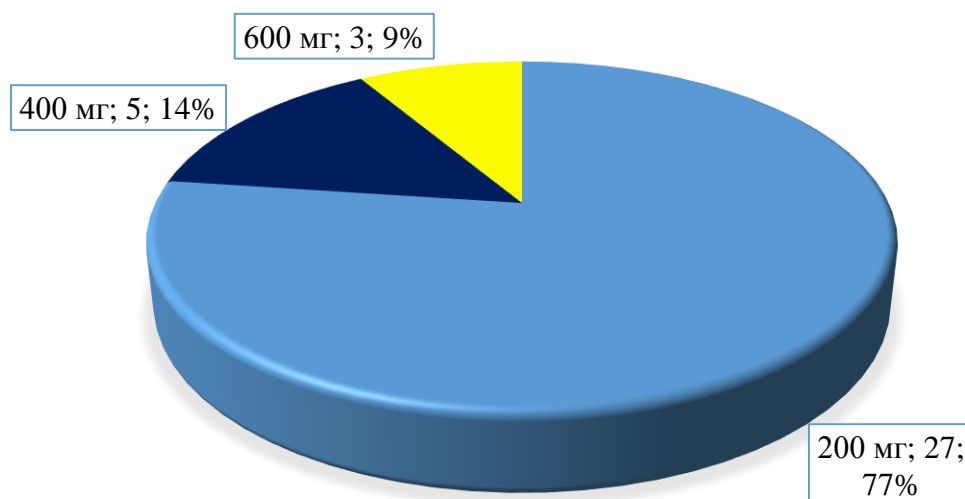


Рис. 4.6. Эффективные дозы мифепристона у женщин подгруппы Ia.

При сравнительной оценке продолжительности родов достоверных меж- и внутригрупповых отличий выявлено не было (рис. 4.7).

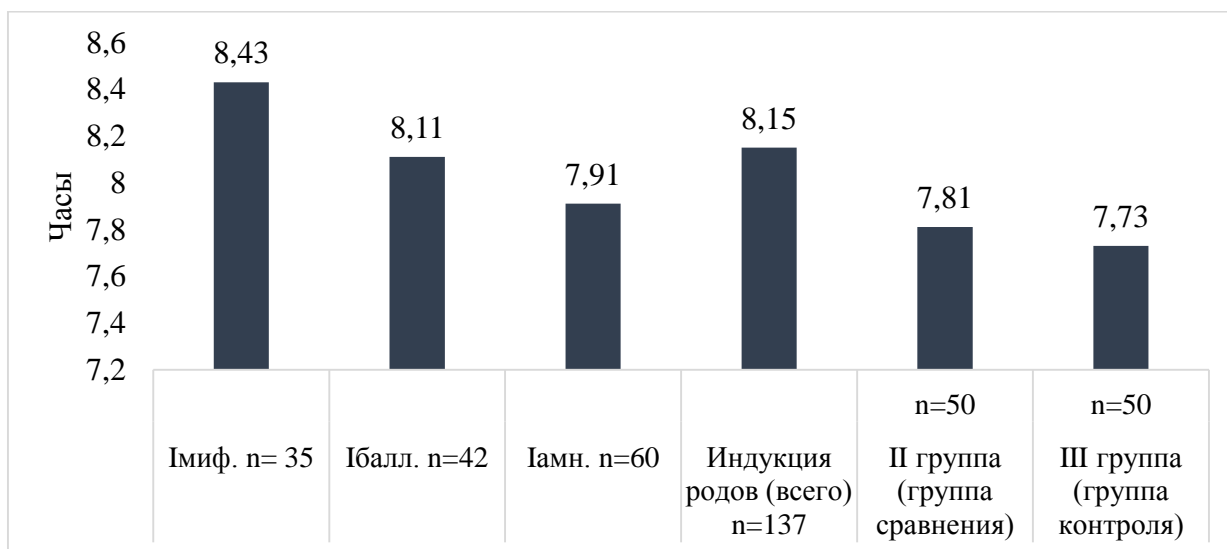


Рис. 4.7. Продолжительность родов (I миф – Ia группа, I балл - Ib группа, I амн. - Ic группа)

При оценке сократительной активности матки было установлено, что преиндукция родов мифепристоном у женщин с СД 1 типа сопряжена с достоверно более высоким повышением базального тонуса матки - что  $10,35 \pm 0,37$  мм.рт.ст ( $p < 0,05$ ). Так же, была выявлена отрицательная сильная корреляционная связь ( $r=0,85$ ) между показателями STV кардиотокографии и уровнем базального тонуса миометрия, определенного при токографии.

Следовательно, преиндукция родов мифепристоном у женщин с СД 1 типа сопряжена с риском повышения базального тонуса матки с началом регулярной родовой деятельности и риском внутриутробной гипоксии плода.

При анализе способов родоразрешения было выявлено, что индукция родов у женщин с СД 1 типа была эффективна в 79,56% случаев: преиндукция родов с интрацервикальным применением баллона в 83,33%, индукция родов путём амниотомии в 81,67%, преиндукция родов мифепристоном в 71,43%,

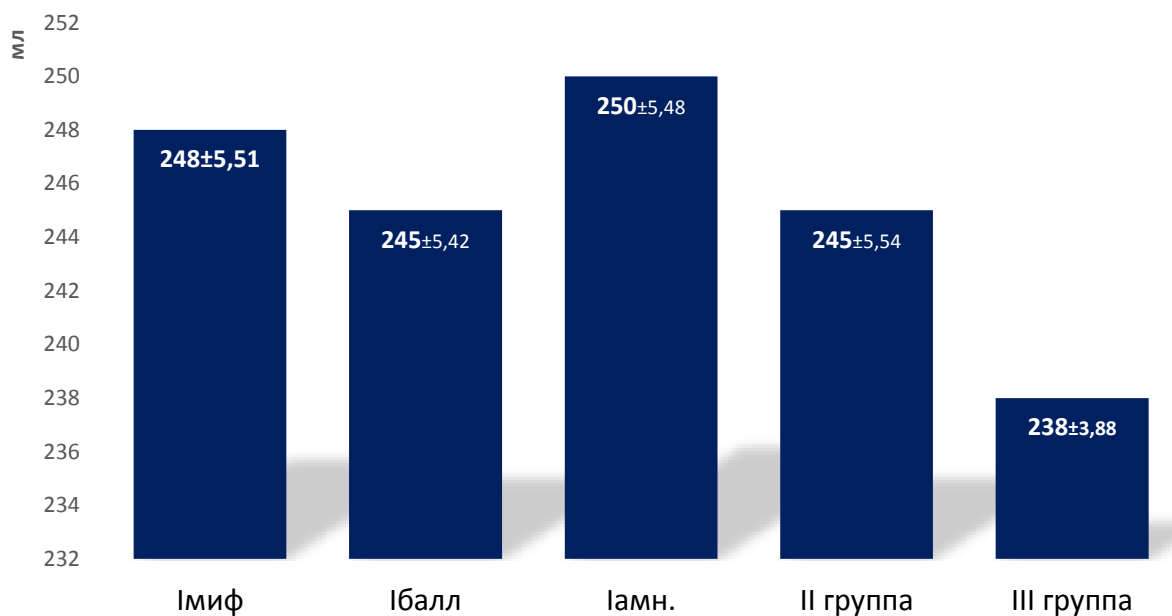
Единственным показанием к экстренному родоразрешению путем операции кесарева сечения явилась острая интранатальная гипоксия плода при наличии диабетической фетопатии. Было установлена достоверная связь между уровнем STV в родах менее 7,0 и риском экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения вследствие интранатальной гипоксии плода у женщин с СД1 типа у 28,57% женщин с преиндукцией родов мифепристоном, у 16,57% женщин с преиндукцией родов интрацервикальным баллоном, 18,33% с индукцией родов амниотомией (20,44% женщин с индуцированными родами у женщин с СД 1 типа в целом) и у 14% женщин с СД 1 типа и спонтанным началом родов (табл. 4.4).

Таблица 4.4.

Ассоциация между уровнем STV в родах менее 7,0 и риском экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения вследствие интранатальной гипоксии плода у женщин с СД1 типа и пре-/индукцией родов

Метод преиндукции или индукции родов	RR± S 95%CI <sub>min-max</sub>	NNT	Se	Sp	Критерий Хи-квадрат		Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса		Критерий φ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова	
					Значение	Уровень значимости	Значение	Уровень значимости	Значение	Уровень значимости
<b>Мифепристон</b>	13.500±0.680 3.558-51.229	1.080	0.800	1.000	25.926	p<0,01	21.587	p<0,01	0.861	<b>очень сильная</b>
<b>Баллон</b>	36.000±0.986 5.212-248.665	1.029	0.857	1.000	35.000	p<0,01	28.350	p<0,01	0.913	<b>очень сильная</b>
<b>Амниотомия</b>	17.333±0.560 5.779-51.993	1.061	0.727	1.00	41.119	p<0,01	35.066	p<0,01	0.828	<b>очень сильная</b>
<b>Спонтанное начало родов</b>	44.000±0.989 6.338-305.451	1.023	0.857	1.000	41.883	p<0,01	34.159	p<0,01	0.915	<b>очень сильная</b>

Согласно оценке послеродовой кровопотери, ассоциации с индукцией родов или отдельными методами преиндукции родов у женщин всех клинических групп выявлено не было, и объем потерянной крови был физиологическим (рис. 4.8).

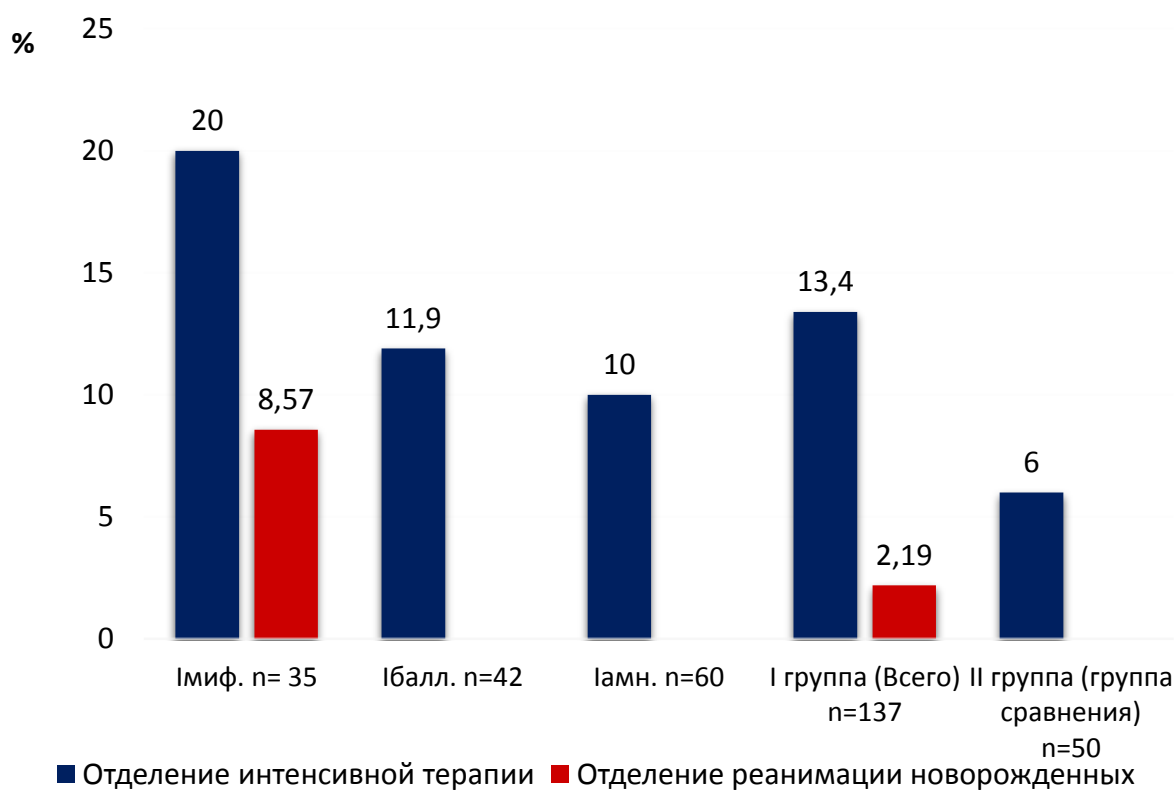


*Рисунок 4.8.* Кровопотеря после родов у женщин всех клинических групп (I миф – Ia группа, I балл - Ib группа, I амн. - Ic группа).

При оценке исхода родов для новорожденного выяснилось следующее. Однако у женщин с СД 1 при спонтанном начале родов в 6% случаев новорожденные были переведены в палату интенсивной терапии. Тем не менее, преиндукция родов сопровождалась менее благоприятным течением новорожденности и необходимостью перевода новорожденных в палату интенсивной терапии в 13,4% случаев и реанимации в 2,19% случаев.

Преиндукция родов мифепростоном ассоциирована с риском перевода в палату интенсивной терапии 20% (n=7), в отделение реанимации новорожденных в 8,57% (n=3). Основная причина перевода – диабетическая фетопатия, дыхательные расстройства, неврологическая симптоматика в виде депрессии ЦНС. В настоящем исследовании невозможно однозначно интерпретировать

полученный результат, так как мифепристон назначался женщинам с менее зрелой шейкой матки, что требовало больших затрат организма на запуск и поддержание регулярной родовой деятельности, напряжения адаптационных механизмов в условиях гипергликемии и других обменных нарушений при СД 1 типа.



*Рисунок 4.9.* Частота перевода новорожденных в палату интенсивной терапии 20% (n=7), в отделение реанимации (I миф – Ia группа, I балл - Ib группа, I амн. - Ic группа).

Таким образом, в результате проведенного исследования и анализа полученных результатов были выявлены следующие данные. У женщин с сахарным диабетом 1 типа преиндукция и индукция родов обладают высокой эффективностью, и исход родов может быть сопоставимым со спонтанными ро-

дами. Несмотря на то, что преиндукция родов может быть сопряжена с различными нежелательными явлениями (напр., повышением уровня гликемии беременной, снижением интегрального показателя кардиотокографии плода), индивидуальный подбор метода преиндукции и индукции родов у женщин с СД 1 типа значительно улучшает исход родов. Было установлено, что для женщин с сахарным диабетом 1 типа оптимальными являются преиндукция родов путём интрацервикального введения баллона и индукция родов амниотомией.

Было впервые выявлено, что 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 и с началом родовой деятельности; с достоверным повышением тонуса матки через 2 часа после преиндукции. Данный результат требует дальнейшего изучения для понимания патогенеза этих изменений. Равно как и связь преиндукции родов мифепристомом с наибольшим снижением STV через 2 часа после приёма препарата в сравнении с другими методами. Однако аналогичное снижение данного показателя в меньшей степени было и при спонтанных родах. Значит, у женщин с СД 1 может являться самостоятельным фактором риска внутриутробной гипоксии плода, а преиндукция или индукция родов – усугубляет её, что требует мониторинга КТГ (STV) плода.

Обоснованием своевременной диагностики антенатальной или интранатальной гипоксии плода после преиндукция и индукция родов у женщин с СД 1 типа является установленное в настоящем исследовании двукратное увеличение частоты перевода новорожденных в палату интенсивной терапии: 13,4% случаев при vs. 6% случаев (в отличие от спонтанных родов).

## ГЛАВА V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное акушерство, несмотря на отечественный и зарубежный опыт, сохраняет высокую частоту патологии, которая способна нарушить репродуктивное здоровье женщины, осложнить течение беременности и родов, привести к неблагоприятным краткосрочным и долгосрочным исходам для новорожденного [2, 17, 29, 30].

Одной из таких глобальных проблем, угрожающих здоровью и жизни населения планеты, является сахарный диабет 1 типа [6, 7, 8, 81, 131, 141, 153, 154]. Несмотря на мировые образовательные, профилактические, диагностические, лечебные мероприятия, потенциальный вред, наносимый данной патологией до сих пор не искоренён [2, 47, 131, 141, 153, 154].

В мире разрабатываются, внедряются, обновляются клинические руководства, протоколы по ведению больных с сахарным диабетом, проводятся клинические исследования [2, 17, 29, 30, 33, 72, 79, 130, 139, 152]. В большинстве из них выделяется отдельный раздел по особенностям преконцепционной подготовки, ведению беременности, послеродового периода, контрацепции у женщин. К сожалению, до настоящего времени единого подхода к данным аспектам не согласовано. Большинство рекомендаций носят общий характер, не уточняющий такие нюансы, как тяжесть СД, его длительность, наличие осложнений и сопутствующей патологии. При беременности - так же - отсутствуют рекомендации, например, при наличии у женщин с СД многоплодной беременности, тем более монохориальной, синдрома гиперстимуляции яичником лёгкой степени, ранней преэклампсии. Учитывая прогнозируемые взаимопотенцируемые риски, необходимо своевременно выявлять начальные признаки осложнений, способные «молниеносно» прогрессировать при СД 1 типа.

Сегодня большое значение отводится информированию пациента, его комплаентности в достижении результата. Так, неопределимую роль имеет повышение правовой грамотности врача и пациента на степень риска медицинского

вмешательства в акушерско-гинекологическом стационаре, фармакологической образованности врача [13, 37, 41].

В современном акушерстве большое внимание уделяется необходимости подготовки к предстоящим родам, при сахарном диабете в том числе [58, 66, 72, 79, 117, 142, 152]. Ни в одном литературном источнике, ни отечественном, ни зарубежном, ни один исследователь не берёт на себя смелость в оценке частоты прегравидарной и преконцепционной подготовки женщин, тем более при сахарном диабете 1 типа. Несмотря на известные метаболические, оксидативные, сосудистые, неврологические, нефрологические и пр. риски [106, 128, 134, 137, 138, 143, 146, 150, 151, 155], до настоящего времени женщины недостаточно внимательно и ответственно осознают те риски, которые СД 1 типа представляет для беременности, и беременность – для прогресса осложнений СД 1 типа. Особенно важна для женщин с СД 1 типа подготовка к повторной беременности, так как значительные нарушения могут реализоваться через 5 лет [109]. Приём пероральных сахароснижающих препаратов требуют особенно отношения к наступлению беременности, консультирование эндокринологом, подбор лечебной тактики в индивидуальном порядке [110]. В современной клинической практике подробного руководства по преконцепционной подготовке и прегравидарному лечению при СД 1 типа нет.

Несмотря на то, что изданы и внедрены различные акушерские и эндокринологические протоколы, имеются множество исследований по данному вопросу, проблема ведения беременности, родов у женщин с СД 1 типа, остается множество нерешенных вопросов: какой оптимальный срок родоразрешения, как объективно неинвазивно оценить функциональное состояние плода, какие критерии выжидательной тактики, а какие активно-выжидательной, каков регламент динамического контроля гликемии у женщин с преиндукцией родов, например.

Если в литературе есть критерии постпранидальной гликемии у беременной [8, 115], то аналогичных данных у женщин с СД 1 типа, принимающих



какие-либо препараты (гестагены, антигестагены, глюкокортикостероиды и пр.), нет.

Так же, известна роль пола плода в перинатальных исходах при предгестационном и гестационном сахарном диабетах [127, 140].

Вопрос преиндукции или индукции родов не менее актуален, чем СД1 типа при беременности. Известны, описаны и прогнозируемы осложнения, напрямую ассоциированы с активной акушерской тактикой. Понятие акушерской агрессии является отражением поиска наиболее эффективной и наименее вредной тактики, принятия «вынужденных» мер [32].

Преиндукция и индукция родов исключает отношение к родам, как к физиологическому процессу [34]. В условиях СД 1 типа, любое вмешательство должно учитывать взаимное влияние, потенцирование рисков, нежелательных явлений. От акушера-гинеколога требуется высокопрофессиональное понимание возможного влияния фармакотерапии на беременных женщин и плод.

Преиндукции и индукции родов посвящено множество авторитетных исследований [63, 65, 69, 132, 133]. Оценены риски родоразрешения путем операции кесарева сечения при различных методах преиндукции родов, проведен сравнительный анализ выжидательной и активно-выжидательной тактике при преждевременном разрыве плодных оболочек. Исследуются на молекулярном уровне (транскриптом, уровень матриксных металлопротеиназ) процессов «созревания» шейки матки при беременности в доношенном сроке и с началом родов [90, 136, 145].

Однако несмотря на имеющиеся научные и клинические данные, остается дискуссионным вопрос, влияет ли преиндукция или индукция родов на исходы родов у женщин с СД 1 типа. Данный вопрос требует ответа в связи с тем, что любое акушерское вмешательство требует не только четкого определения показаний, противопоказаний и соблюдения условий, но и регламентирования маркеров доклинической диагностики возможных осложнений как со стороны матери (в частности, в «созревании» шейки матки, запуска и поддержания регулярной родовой деятельности), так и со стороны плода. Подобное

вмешательство у женщин с СД 1 типа требует соответствующего подхода, для интерпретации протоколов ведения родов, спонтанных или индуцированных, в условиях контроля гликемии, функционального состояния маточно-плодово-плацентарного комплекса.

В основу настоящего исследования (цель) лег выбор метода преиндукции и индукции родов у женщин с сахарным диабетом 1 типа, позволяющий улучшить исходов родов для матери и плода.

В настоящем исследовании мы пытались ответить на вопрос, отличается ли у женщин с СД 1 типа исход индуцированных родов от спонтанных

Для достижения этой были поставлены и реализованы задачи. Так, у женщин с сахарным диабетом 1 типа были выявлены прогностически значимые факторы биологической неготовности организма к родам; проведена оценка функциональное состояние маточно-плодово-плацентарного комплекса при различных способах преиндукции и индукции родов в сравнении со спонтанными родами; произведено сравнение особенности родового процесса при спонтанных и индуцированных родах, изучены перинатальные осложнения в зависимости от преиндукции и индукции родов, применяемого метода или спонтанной родовой деятельности. Усовершенствованная тактика выбора различных методов преиндукции и индукции родов при сахарном диабете 1 типа позволила улучшить исходы родов для матери и плода.

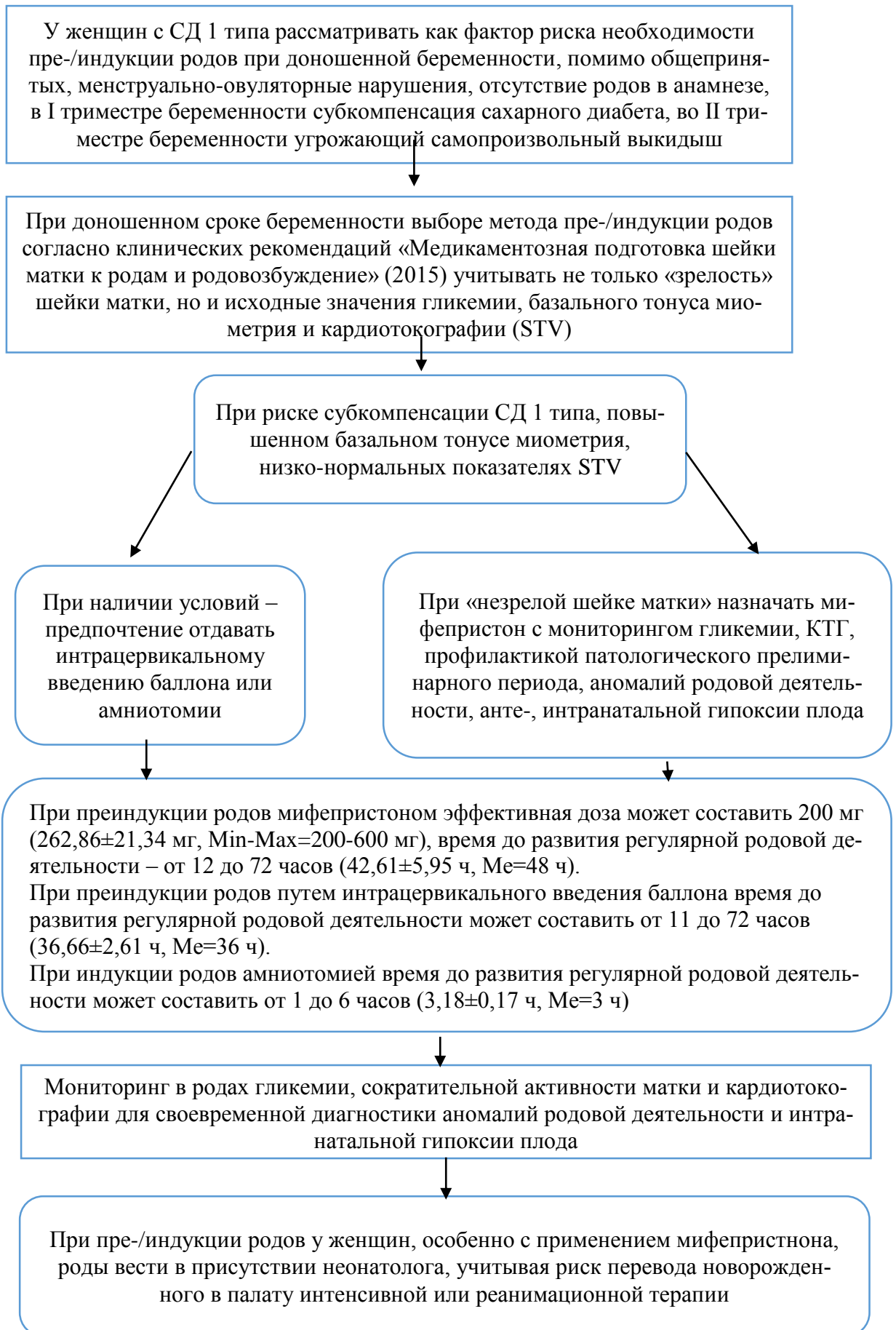
Заключением проведенного исследования представляем «Выводы», концентрирующие наиболее значимые результаты с научной и практической точек зрения. В «Практических рекомендациях» изложены индивидуализированные подходы к выбору метода преиндукции и индукции родов у женщин с СД 1 типа и особенностями динамического контроля состояния матери и плода.

## 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 мифепристон 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 преиндукции 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 СД1 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 3) 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.

Схема 3. Алгоритм оптимизации выбора метода индукции родов у женщин с сахарным диабетом I типа



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АПБ№1- акушерская патология беременности

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДРД-дискоординация родовой деятельности

ДФ – диабетическая фетопатия

ЗВУР - задержка внутриутробного развития

КСК - кривых скорости кровотока

МППК – маточно - плодово – плацентарный комплекс

ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки

ПГЕ1 –простагландин Е1

ПГЕ2- простагландин Е2

ПЦ-перинатальный центр

СД – сахарный диабет

СДО – систоло-диастолическое отношение

СКФ- скорость клубочковой фильтрации

СМА – среднемозговая артерия

у.е - условные единицы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ШМ – шейка матки

НbА1с-гликилированный гемоглобин

STV - Short Term Variation

## Список литературы

1. Абрамченко, В.В. Современные представления о применении мифепри-стона в акушерской практике / В.В. Абрамченко // Рос. вест, ак- гин. - 1997. - №2 - С. 15-17.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1218 с.
3. Алеев, И. А. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информа- ционное письмо/ Под ред. В.Е. Радзинского, И.М. Ордиянц. – М.:Медиа- бюро Status Praesens, 2011. – 20.с.
4. Баев, О.Р. Мифепристон в преиндукции и индукции родов / О.Р. Баев, В.П. Румянцева // Фарматека. - №13, 2011. – с. 75 – 79.
5. Баев, О.Р. Оптимизация подходов к применению мифепристона в подго- товке к родам / О.Р. Баев, В.П. Румянцева // Акушерство и гинекология. – 2012. - №6. –С. 69-73.
6. Галстян, Г.Р. Национальный экспертный совет по сахарному диабету: нерешенные проблемы и новые возможности терапии сахарного диабета / Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. — 2014. — (3). — Р. 129-133.
7. Глобальный доклад по диабету. Резюме. Всемирная организация здраво- охранения. –Женева, 2016. - 8 стр.
8. Дедов, И.И. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализирован- ной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / Под редак- цией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. – 2015. - №18(1S). – С. 1-112.
9. Евтушенко, И.Д. Применение синтетического аналога простагландина Е1 для подготовки шейки матки и индукции родов / И.Д.Евтушенко,



- А.Ш. Махмутходжаев, Т.В. Иванова, О.В. Паршина, И.А. Рыжова, Т.И. Куфарева, В.Н. Попова // Бюллетень сибирской медицины. - 2003. - № 3. – С. 75-80.
10. Ермакова, Л.Б. Состояние кровообращения у плодов при сахарном диабете матери / Л.Б. Ермакова, М.А. Чечнева, С.Н. Лысенко, В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016. - Т. 16. - № 3. - С. 16-22.
11. Ермакова, Л.Б. Особенности гемодинамики в артерии пуповины у беременных с сахарным диабетом и у здоровых беременных / Л.Б. Ермакова, С.Н. Лысенко, М.А. Чечнева, В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16. № 4. С. 54-60.
12. Занько, Ю.В. Подготовка шейки матки к родам - баланс между необходимостью и "акушерской агрессией" / Ю.В. Занько, Т.О. Романовская, Р.В. Небедухина, А.Д. Наумов // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 71-й науч. сес. сотр. ун-та, 27-28 янв. 2016 г. - Витебск : ВГМУ, 2016. - С. 179-181.
13. Информация о влиянии некоторых препаратов на беременных женщин и плод // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2009. - №2. – с 42.
14. Капустин, Р.В. Современные представления о тактике родоразрешения беременных с гестационным сахарным диабетом / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, О.Н. Беспалова, Т.Г. Ковалева // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. LXIII. № 4. С. 4-1.
15. Капустин, Р.В. Патологическая прибавка веса как фактор развития гестационного сахарного диабета: систематический обзор и мета-анализ / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, О.Н. Беспалова, В.С. Пакин, Э.К. Айламазян // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 5. - С. 12-19.
16. Клинические рекомендации «Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение» ФГБУ Научный центр акушерства,

- гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. – Москва. – 2015. <http://www.ncagip.ru/upload/obrazovanie/ncagip21.pdf>
17. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – 4-у изд., перераб. И доп./ под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2014. – 1024.
18. Краснопольский, В.И. Подготовка шейки матки к программированным родам. Медицинская технология./ В.И. Краснопольский, В.Е. Радзинский, Башмакова, Н.Д. Гаспарян, Ф.И. Гафиатуллина, Н.П. Кирбасова, В.В. Ковалёв, В.А. Кулавский, Логутова, Н.М. Миляева В.А. Петрухин, И.С. Савельева, И.А. Салов, И.Ф. Фаткуллин. — М., Медиабюро StatusPraesens, 2010. — 16 с.
19. Макаров, И.О., Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом / И.О. Макаров, Е.М. Шилов, Н.А. Петунина, Е.И. Боровкова, Т.В. Шеманаева, М.А. Байрамова // Вестник акушера-гинеколога. — № 3. — 2012. — С. 36-41.
20. Миляева, Н.М. Оценка эффективности и безопасности применения Мифепристона для индукции и индукции родов / Н.М. Миляева, В.В. Ковалев, Л.М. Лебедева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2007. - Том 6, №2. – С. 145-149.
21. Наумов, А. Д. Сравнительный анализ способов подготовки шейки матки к родам и исход родов. Особенности применения мифепристона для подготовки шейки матки к родам / А. Д. Наумов, К. В. Подгурская, В. С. Кришталь, М. В. Косинец // Молодой ученый. — 2016. — №10. — С. 517-521.
22. Новикова, В. А. Нерешенные вопросы преждевременных родов при преждевременном разрыве плодных оболочек / Новикова В. А., Пенжоян Г. А., Рыбалка Е. В., Аутлева С. Р., Васина И. Б., Филина К.

- В. // Российский вестник акушера-гинеколога. – М., 2012. – № 4. – С. 25-31.
- 23.Новикова, В.А. Пенжоян Г.А., Рыбалка Е.В., Аутлева С.Р., Сикальчук О.И., Асеева Е.В. Роль инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек / В.А. Новикова, Г.А. Пенжоян, Е.В. Рыбалка, С.Р. Аутлева, О.И. Сикальчук, Е.В. Асеева // Российский вестник акушера-гинеколога. – М., 2012. – № 6.- С. 35-39.
- 24.Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в 2012 году. Справочные материалы / (под ред. Е.Н.Байбаринной). – Москва. – 2013. – 42 с.
- 25.Пальчикова, Н.А. Глюкокортикоидная функция надпочечников крыс со стрептозотоциновым диабетом в динамике приёма мифепристона per os / Н.А. Пальчикова, Н.В. Кузнецова, В.Г. Селятицкая // Fundamental research. – 2014. – 8. -100-104.
- 26.Петрухин, В.А. Современные методы подготовки беременной к родоразрешению / В.А. Петрухин, Е.В. Магилевская, К.Н. Ахвледиани, М.В. Капустина, Т.С. Коваленко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009 -N 5. - С.50-53.
- 27.Петрухин, В.А. Беременность и сахарный диабет / В.А. Петрухин // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2016. - № 2. - С. 68-76.
28. Применение простагландина E1 (миролюта) для подготовки шейки матки к родам при доношенном сроке беременности (НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта СЗО РАМН; Московский областной институт акушерства и гинекологии) //Научные разработки НИУ РАМН – практическому здравоохранению» (под редакцией президента РАМН академика РАН и РАМН М.И.Давыдова), выпуск шестой. - Москва, 2010. – С. 7.

29. Проект «Мать и Дитя» / Институт Здоровья Семьи, - Клинические Протоколы, 2008. - 161 с.
30. Проект «Мать и Дитя» / Институт Здоровья Семьи. Ведение беременности в сроке 41 + недель. Переносимая беременность. Родовозбуждение. Индукция родов. - Клинические протоколы. - 2011. – 32 с.
31. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия / Радзинский В.Е. - М.: Издательство журнала Status Praesens, 2011. - 688 с.
32. Радзинский, В.Е. Подготовка шейки матки к программированным родам у женщин с высоким перинатальным риском / В.Е. Радзинский, И.Ф. Фаткуллин, И.М. Ордянц, М.Б. Хамошина // Фарматека, 2009. - N 1.- С.53-55.
33. Рекомендации ВОЗ по индукции родов / Всемирная организация здравоохранения. — Женева: Изд-во ВОЗ, 2014. С 38.
34. Рудь, О. И. Изучение относительных рисков неблагоприятных исходов родов при подготовке шейки матки / О. И. Рудь, А. Д. Наумов // Актуальные вопросы современной медицины и фармации. Материалы 67-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых. — Витебск: ВГМУ — 2015 — С. 397-400.
35. Скворцова, В.И. Письмо Минздрава России от 17 декабря 2013г. №15-4\10\2-9480. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол лечения)/ З.С. Ходжаева, Е.М. Шифман, О.С. Филиппов, О.Р. Швабский, А.Э. Каспарова, П.Г. Мартыненко, К.П. Логунко, О.Л. Полянчикова, А.Ю. Рудзевич, Н.К. Тетруашвили, А.М. Холин / под редакцией В.И. Скворцовой. – 2013. – 20 стр.
36. Солодкова, И. В. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных. Клинические рекомендации (Проект) / И. В. Солодкова, Л. Н. Мельникова, Н. В. Паршина, Ю. В. Петренко. – 2016. – Сп-Б. – 17 стр.

37. Филиппов, Ю.Н. Результаты исследования по вопросу влияния уровня правовой грамотности врача и пациента на степень риска медицинского вмешательства в акушерско-гинекологическом стационаре / Ю.Н. Филиппов, М.А. Позднякова, Н.Ю. Каткова, А.Ю. Филиппов // Международный научно-исследовательский журнал. 2016. № 6-5 (48). С. 72-74.
38. Чернуха, Е.А. Родовой блок: Руководство для врачей / Чернуха Е.А. – М.: Изд-во "Триада-Х", 2005. - 712с.
39. Шалина, Р. И. Сравнительная оценка методов подготовки шейки матки к родам / Р. И. Шалина, А.В. Зверева, Л.Е. Бреусенко, М. В. Лукашина, Н.А. Магнитская // Российский вестник акушера-гинеколога, 2012. - №4. С. 49 – 54.
40. Abdel-Aleem, H. Misoprostol for cervical ripening and induction of labour: RHL commentary (last revised: 1 May 2011) / H. Abdel-Aleem. - The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization. – 2011.
41. Addis, A., Sharabi S., Bonati M. Risk classifications systems for drugs use during pregnancy / A. Addis, S. Sharabi, M. Bonati. // Drug safety. – 2000. - № 23 (3). – P. 245–253.
42. Allen, V.M. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes / V.M. Allen, B.A. Armson, R.D. Wilson, V.M. Allen, C. Blight, A. Gagnon, J.A. Johnson, S. Langlois, A. Summers, P. Wyatt, D. Farine, B.A. Armson, J. Crane, M.F. Delisle, L. Keenan-Lindsay, V. Morin, C.E. Schneider, J. Van Aerde // J Obstet Gynaecol Can. – 2007. -29(11). –P. 927-44.
43. Alfirevic, Z. Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews / Z. Alfirevic, A. Weeks. – 2007. - Issue 4. -Art. No.: CD001338.
44. al-Dabbous, IA. Perinatal morbidity and mortality in offspring of diabetic mothers in Qatif, Saudi Arabia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol / I.A. al-

- Dabbous, J.A. Owa, Z.A. Nasserallah, I.S. al-Qurash. – 1996. - №65(2). P. 165-9.
45. American Diabetes Association. д. Sec. 12. In Standards of Medical Care in Diabetes-2015. Diabetes Care. – 2015. –№;38 (Suppl. 1). –P. S77–S79.
46. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-- 2010. [Guideline] Diabetes Care. - 2010. - №33. - Suppl 1. –P. S11-61.
47. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes— 2013. [Guideline] Diabetes Care. - Jan 2013. - №36. - Suppl 1. –P. S11-S66.
48. Anderwald, C. Glucose absorption in gestational diabetes mellitus during an oral glucose tolerance test / C. [Anderwald](#), A. [Tura](#), Y. Winhofer, M. [Krebs](#), C. Winzer, M.G. Bischof, A. Luger, G. Pacini, A. Kautzky-Willer // Diabetes Care. - 2011 Jul. - № 34(7). – P. 1475-80.
49. Asemi, Z. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial / Z. Asemi, M. Karamali, A. Esmailzadeh // [Diabetologia](#). – 2014. - № 57(9). –P. 1798-806.
50. Astle, S. Identification and localization of prostaglandin E2 receptors in upper and lower segment human myometrium during pregnancy / S. Astle, S. Thornton, D.M. Slater // Molecular Human Reproduction. - 2005. - Vol.11, No.4. - P. 279–287.
51. Athawale, R.. Effect of mifepristone in cervical ripening for induction of labour / R. Athawale, N. Acharya, S. Samal, C. Hariharan // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. – 2013. –№ 2(1). - P.35-38.
52. Ballas, J. Diabetes and Pregnancy. [Current Diabetes Reports](#) / J. Ballas, Th. R. [Moore](#), G. A. [Ramos](#). - 2012. – №12 ( 1). – P. 33-42.

53. Barbera, A. F. A new method to assess fetal head descent in labor with transperineal ultrasound / A. F. Barbera, X. Pombar, G. Perugino, D. C. Lezotte, J. C. Hobbins // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. -№ 33. –P. 313–319.
54. Beagley, J. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults / J. Beagley, L. Guariguata, C. Weil, A.A. Motala // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2014. -№ 103. – P. 150–160.
55. Benhalima, K. Glucose Intolerance after a Recent History of Gestational Diabetes Based on the 2013 WHO Criteria / K. Benhalima, K. Jegers, R. Devlieger, J. Verhaeghe, C. Mathieu // *PLoS One.* - 2016. - 11 (6). –P. e0157272.
56. Berkane, N. Use of mifepristone to ripen the cervix and induce labor in term pregnancies / N. Berkane, L. Verstraete, S. Uzan, G. Boog, B. Maria // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* -2005. – Vol. 192 , Issue 1. –P. 114 – 120.
57. Berndl, A. Caesarean Section Rate and High or Low Volume Foley Catheters Used for Cervical Ripening at Term / A. Berndl, D. El-Chaar, K. Murphy, S. McDonald // *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(8):678–687.
58. Bialystok L., Poole N., Greaves L. Preconception care / L. Bialystok, N. Poole, L. Greaves // *Canadian Family Physician.* — 2013. — Vol. 59. — P. 1037-1039.
59. Blumer, I. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society clinical practice guideline / I. Blumer, E. Hadar, D. R. Hadden, L. Jovanovic, J. H. Mestman, M. H. Murad, Y. Yogeve // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2013 Nov. - 98(11). – P. 4227-49.
60. Boulvain, M. Mechanical methods for induction of labour / M. Boulvain, A. Kelly, C. Lohse, C. Stan, O. Irion // *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001, Issue 4. Art. No.: CD001233; DOI: 10.1002/14651858.CD001233.

61. Boulvain, M. Intracervical prostaglandins for induction of labour [Systematic Review] / M. Boulvain, A.J. Kelly, O. Irion. // Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan. - 23;(1):CD006971.
62. Brown T. Universal Diabetes Testing Recommended at First Prenatal Visit. [Guideline] Medscape Medical News. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/813979>. Nov 7 2013. Accessed: July 10, 2016.
63. Buchanan, SL. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome / S.L. Buchanan, C.A. Crowther, K.M. Levett, P. Middleton, J. Morris. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD004735.
64. Busko, M. US Task Force: Screen for Diabetes After 24 Weeks' Gestation. [Guideline] / M. Busko // Medscape Medical News. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/819066>. Jan 13 2014. Accessed: July 10, 2016.
65. Caughey, A. B. Systematic Review: Elective Induction of Labor Versus Expectant Management of Pregnancy / A. B. Caughey, V. Sundaram, A. J. Kaimal, A. Gienger, Y. Cheng, K. McDonald, B. Shaffer, D. Owens, D. Bravata // Annals of Internal Medicine. – 2009. - Vol. 151. - No. 4. – P. 253-263.
66. Chandranipapongse, W. Preconception counseling for preventable risks / W. Chandranipapongse, G. Koren // Canadian Family Physician. — 2013. — Vol. 59. — P. 237-239.
67. Chew, E.Y. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Metabolic control and progression of retinopathy: the Diabetes in Early Pregnancy Study / E.Y. Chew, J.L. Mills, B.E. Metzger, N.A. Remaley, L. Jovanovic-Peterson, R.H. Knopp, M. Conley, L. Rand, J.L. Simpson, L.B. Holmes, et al. // Diabetes Care. -1995. -№18. P. 631–637.



68. Clark, K. Mifepristone-induced cervical ripening: structural, biomechanical, and molecular events / K. Clark, H. Ji, H. Feltovich, J. Janowski, C. Carroll, E.K. Chien. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. - №194. - P.1391-8.
69. Clark, S.L. Neonatal and maternal outcomes associated with elective term delivery / S.L. Clark, D.D. Miller, M.A. Belfort, G. A. Dildy, D. K. Frye, J. A. Meyers // *Am J Obstet Gynecol.* - 2009. - №200. -156. – P. e1-156.e4.
70. Charvat, H. Impact of population aging on trends in diabetes prevalence: A meta-regression analysis of 160,000 Japanese adults / H. Charvat, A. Goto, M. Goto, M. Inoue, Y. Heianza, Y. Arase, H. Sone, T. Nakagami, X. Song, Q. Qiao, Ja. Tuomilehto, Sh. Tsugane, M. Noda, M. Inoue. // *J Diabetes Investig.* – 2015. -№ 6. – P. 533–542
71. Danaei, G. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants / G. Danaei, M.M. Finucane, Y. Lu, G.M. Singh, M.J. Cowan, C.J. Paciorek, J.K. Lin, F. Farzadfar, Y.H. Khang, G.A. Stevens, M. Rao, M.K. Ali, L.M. Riley, C.A. Robinson, M. Ezzati; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose) // *Lancet.* – 2011. - № 378. –P. 31–40.
72. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline. Published: 25 February 2015. Available at [nice.org.uk/guidance/ng3](http://nice.org.uk/guidance/ng3).
73. Diaz-Valencia, PA. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review / P.A. Diaz-Valencia, P. Bougneres, A.J. Valeron // *BMC Public Health.* – 2015. -№ 15. –P. 255.
74. Dowswell, T. Different methods for the induction of labour in outpatient settings / T. Dowswell, A.J. Kelly, S. Livio, J.E. Norman, Z. Alfirevic // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD007701.

75. Durackova, L. Pregnancy and neonatal outcomes in women with type 1 diabetes mellitus / L. Durackova, A. Kristufkova, M. Korbel // Bratisl Lek Listy. – 2017. -№ 118(1). – P. 56-60.
76. Eggebo, T. M. Prediction of labor and delivery by transperineal ultrasound in pregnancies with prelabor rupture of membranes at term / T. M. Eggebo, L. K. Gjessing, C. Heien, E. Smedvig, I. Okland, P. Romundstad, K. A. Salvesen // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2006. -№ 27. –P. 387–391.
77. Ezechi, Oliver C. Safety and efficacy of misoprostol in induction of labour in prelabour rupture of fetal membrane in Nigerian women: a multicenter study. / O. C. Ezechi, O. M. Loto, P. M. Ezeobi, F. O. Okogbo, T. Gbajabiamila, Ch. A. Nwokoro // *Iranian Journal of Reproductive Medicine.* – 2008. - Vol.6. - No.2. – P. 83-87.
78. Fernandes, R.S. [Pregnancy outcomes in women with pre-existing diabetes]. [Article in Portuguese] / R.S. Fernandes, A.F. Simões, A.C. Figueiredo, A.R. Ribeiro, F.M. Aleixo, S.M. Aragüés, N.Y. Amaral // *Rev Bras Ginecol Obstet.* - 2012 Nov. -№34(11). –P. 494-8.
79. Firth, R. Guidelines for the Management of Pre-gestational and Gestational Diabetes Mellitus from Pre-conception to the Postnatal period / R. Firth, S. O'Halloran. - Dublin. - 2010. -88 p.
80. Global report on diabetes. - Geneva: World Health Organization. - 2016. -88 p.
81. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* – 2015. № 386. –P. 743–800.
82. Goonewardene, M. WHO recommendations for induction of labour: RHL commentary / M. Goonewardene, M.F.M. Rameez, A. Kaluarachchi, H.

- Perera. The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization. – 2011.
83. González Blanco, C. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis / C. González Blanco, A. Chico Ballesteros, I. Gich Saladich, R. Corcoy Pla // *Diabetes Technol Ther.* - 2011 Sep. - №13(9). –P.
84. Guariguata, L. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 / L. Guariguata , D.R. Whiting, I. Hambleton, J. Beagley, U. Linnenkamp, J.E. Shaw // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2014. -№103. – P.137–149.
85. Gulmezoglu, A.M. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term / A.M. Gulmezoglu, C.A. Crowther, P. Middleton // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004945.
86. Gunderson, EP. Lactation Intensity and Postpartum Maternal Glucose Tolerance and Insulin Resistance in Women With Recent GDM: The SWIFT cohort / E.P. Gunderson, M.M. Hedderson, V. Chiang, Y. Crites, D. Walton, R.A. Azevedo, G. Fox, C. Elmasian, S. Young, N. Salvador, M. Lum, C.P. Quesenberry, J.C. Lo, B. Sternfeld, A. Ferrara, JV. Selby // *Diabetes Care.* - 2012 Jan. - №35(1). – P. 50-6.
87. Hall, D. Diabetes mellitus in pregnancy, still changing / D. Hall, M. du Toit, D. Mason, M. Conradie // *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa.* – 2015. - №20:3. – P. 108-114.
88. Handelsman, Y. AACE Task Force for Developing a Diabetes / Y. Handelsman, Z. T. Bloomgarden, G. Grunberger, G. Umpierrez, R. S. Zimmerman // *AACE/ACE Diabetes Guidelines, Endocr Pract.* – 2015. -№21(Suppl 1).
89. Hapangama, D. Mifepristone for induction of labour / Hapangama D, Neilson JP // *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3): CD002865.

90. Hassan, S.S. The transcriptome of cervical ripening in human pregnancy before the onset of labor at term: Identification of novel molecular functions involved in this process / S.S. Hassan, R. Romero, A.L. Tarca, C.L. Nhan-Chang, E. Vaisbuch, Erez O, Mittal P, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Yeo L, Draghici S, Kim JS, Uldbjerg N, Kim CJ. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, December 2009; 22(12): 1183–1193.
91. Henderson, D. GDM: Vitamin D, Calcium Combo Improves Metabolic Profile / D. Henderson // *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/827316>. Accessed: July 10, 2016.
92. Hofmeyr, G.J. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour / G.J. Hofmeyr, A.M. Gülmezoglu // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2007. - Issue 4. Art. No.: CD000941.
93. Hone, J. Approach to the patient with diabetes during pregnancy / J. Hone, L. Jovanovic // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2010 Aug. - № 95(8). P. 3578-85.
94. Induction of labour. National Collaborating Centre for Woman's and children Health/ 2nd edition/ RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. – 2008. – 124 p.
95. Induction of labour. NICE clinical guidelines 70. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008. – 33 p.
96. Janeczko, LL. A Single Test Can Sometimes Reveal Need for Insulin in Pregnancy. *Medscape* [serial online]. L.L. Janeczko // Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/808924>. Accessed: June 10, 2016.
97. Jensen, D. M. Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. A nationwide, population-based study / D. M. Jensen, P. Damm, L. Moelsted-Pedersen, P. Ovesen, J. G. Westergaard, M. Moeller, H. Beck-Nielsen // *Diabetes Care*. – 2004. -№ 27. – P. 2819–2823.
98. Kaymak, O. Retrospective evaluation of perinatal outcome in women with mild gestational hyperglycemia / O. Kaymak, C.T. Iskender, E. Ustunyurt, Y.

- Yildiz, M. Doganay, N. Danisman // J Obstet Gynaecol Res. - 2011 Aug. - 37(8). – P. 986-91.
99. Kehl, S. Induction of Labour: Change of Method and its Effects/ S. Kehl, C. Weiss, U. Dammer , E. Raabe, S. Burghaus, J. Heimrich, J. Hackl, M. Winkler, M. W. Beckmann, F.Faschingbauer // Geburtshilfe Frauenheilkd. - 2015 Mar. - № 75(3). – P. 238–243.
100. Knight, K.M. Pregnancy outcomes in type 2 diabetic patients as compared with type 1 diabetic patients and nondiabetic controls / K.M. Knight, L.L. Thornburg, E.K. Pressman // J Reprod Med. - 2012 Sep-Oct. - № 57(9-10). – P. 397-404.
101. Knighton, P. National Pregnancy in Diabetes Audit Report / P. Knighton. - 2014. - England, Wales and the Isle of Man. - 61 p.
102. Leduc, D. Induction of Labour. SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) Clinical Practice Guideline No. 296 / D. Leduc, A. Biringer, L. Lee, J. Dy // J Obstet Gynaecol Can. – 2013. -№35(9).
103. Li, M.Z. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of diabetes mellitus in mainland China from 1979 to 2012 / M.Z. Li, L. Su, B. Liang, J.-J. Tan, Q. Chen, J.-X. Long, J.-J. Xie, G.-L. Wu, Y. Yan, X.- J. Guo, L. Gu // Int J Endocrinol. – 2013. - Article ID 753150, 14 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/753150>.
104. Lucaccioni, L. Issues in Diagnosis and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus in Childhood / L. Lucaccioni, L. Iughetti // Journal of Diabetes Mellitus. – 2016. - № 6. P. 175-183.
105. Maso, G. Diabetes in Pregnancy: Timing and Mode of Delivery / G. Maso, M. Piccoli, S. Parolin, S. Restaino, S. Alberico // Curr Diab Rep. – 2014. - №14. – P. 1-11.
106. Mathiesen, E.R. Maternal Efficacy and Safety Outcomes in a Randomized, Controlled Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin in 310

- Pregnant Women With Type 1 Diabetes / E.R. Mathiesen, M. Hod, M. Ivanisevic, S. Duran Garcia, L. Brøndsted, L. Jovanovic, et al. // *Diabetes Care*. – 2012. -№ 35(10). –P. 2012-2017.
107. Menke, A. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012 / A. Menke, S. Casagrande, L. Geiss, C.C. Cowie // *JAMA*. – 2015. -№ 314. –P. 1021–1029.
108. Metzger, B.E. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy / Metzger, B.E. Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al.// *Diabetes Care*. - 2010 Mar. - № 33(3). – P. 676-82.
109. Mitrović, M. The impact of diabetes mellitus on the course and outcome of pregnancy during a 5-year follow-up / M. Mitrović, S. Stojić, D.S. Tešić, D. Popović, O. Rankov, D.T. Naglić, J.N. Paro, R. Pejin, S. Bulatović, M.T. Veljić, B.K. Zavišić // *Vojnosanit Pregl*. - 2014 Oct. -71(10). –P. 907-14.
110. Moore, L.E. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial / L.E. Moore, D. Clokey, V.J. Rappaport, et al. // *Obstet Gynecol*. - 2010 Jan. - № 115(1). –P. 55-9.
111. Moore, Th. R. Diabetes Mellitus and Pregnancy / Th. R. Moore // *Medscape Drugs & Diseases*. - June 16 2016. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/127547-overview>. Accessed: June 18 2016.
112. Moyer, VA. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. [Guideline] / V.A. Moyer // *Ann Intern Med*. - 2014 Jan 14.
113. Mozurkewich, E.L. Methods of induction of labour: a systematic review / E.L. Mozurkewich, J.L. Chilimigras, D.R. Berman, U.C. Perni, V.C. Romero, V.J. King, K.L. Keeton// *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2011. - № 11. –P. 84

114. Murphy, H.R. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage / H.R. Murphy, S.A. Steel, J.M. Roland, et al. // *Diabet Med.* - 2011 Sep. - № 28(9). –P. 1060-1067.
115. Murphy, H.R. Pathophysiology of postprandial hyperglycaemia in women with type 1 diabetes during pregnancy / H.R. Murphy, D. Elleri, J.M. Allen, et al. // *Diabetologia.* - 2012 Feb. - № 55(2). –P. 282-93.
116. Muzonzini, G. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour / G. Muzonzini, G.J. Hofmeyr // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2007. - Issue 4. Art. No.: CD004221; DOI: 10.1002/14651858.CD004221.pub2.
117. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 63: Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. London: NICE; 2008 [<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG063Guidance.pdf>].
118. National Pregnancy in Diabetes Audit Report, 2014. England, Wales and the Isle of Man. – 2014. – 61 p.
119. NCD Risk Factor Collaboration. Effects of diabetes definition on global surveillance *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. - № 3. – P. 624–637.
120. Neff, KJ. Pre-pregnancy care and pregnancy outcomes in type 1 diabetes mellitus: a comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy / K.J. Neff, R. Forde, C. Gavin, M.M. Byrne, R.G. Firth, S. Daly, F.M. McAuliffe, M. Foley, M. Coffey, S. Coulter-Smith, B.T. Kinsley // *Ir J Med Sci.* - 2014 Sep. -№ 183(3). – P. 397-403.
121. Neilson, JP. Mifepristone for induction of labour / J.P. Neilson // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;(4):CD002865.
122. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4\*4

- million participants // *Lancet*. - 2016; published online April 7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8).
123. Norvite E'rrol\_R., Shordzh Dzhon O. *Obstetrics and Gynecology at a Glance* / E'r. R. Norvite, D. O Shordzh. - 2001(Wiley-Blackwell). -144p.
  124. Opara, P.I. Morbidity and mortality amongst infants of diabetic mothers admitted into a special care baby unit in Port Harcourt, Nigeria / P.I. Opara, T. Jaja, U.C. Onubogu // *Ital J Pediatr*. - 2010. - № 36(1). – P. 77.
  125. O'Reilly, M.W. Atlantic DIP: high prevalence of abnormal glucose tolerance post partum is reduced by breast-feeding in women with prior gestational diabetes mellitus / M.W. O'Reilly, G. Avalos, M.C. Denny, E.P. O'Sullivan, F. Dunne // *Eur J Endocrinol*. - 2011. - 165(6). – P. 953-959.
  126. Patel, S. Associations of gestational diabetes, existing diabetes, and glycosuria with offspring obesity and cardiometabolic outcomes / S. Patel, A. Fraser, Smith G. Davey, et al. // *Diabetes Care*. - 2012. - №35(1). – P. 63-71.
  127. Persson, M. Perinatal outcome in relation to fetal sex in offspring to mothers with pre-gestational and gestational diabetes--a population-based study / M. Persson, H. Fadl // *Diabet Med*. – 2014. - № 31(9). – P. 1047-54.
  128. Qiu, C. Risk of gestational diabetes mellitus in relation to maternal egg and cholesterol intake / C. Qiu, I.O. Frederick, C. Zhang, T.K. Sorensen, D.A. Enquobahrie, M.A. Williams // *Am J Epidemiol*. - 2011. - № 173(6). – P. 649-58.
  129. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline: Induction of labour, 2011. - 27 p.
  130. Sela, H. Y. Managing labor and delivery of the diabetic mother / H. Y. Sela, I. Raz, U. Elchalal // *Expert Rev. Obstet. Gynecol*. – 2009. -№ 4(5). – P. 547–554.
  131. Standards of medical care in diabetes-2014. [Guideline] // *Diabetes Care*. - 2014. - № 37 Suppl 1. – P. S14-80.



132. Stenlund, P.M. Induction of labor with mifepristone-a randomized, double-blind study versus placebo / P.M. Stenlund, G. Ekman, A.R. Aedo, M. Bygdeman // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 1999. - № 78(9). – P. 793-798.
133. Stock, S. J. Outcomes of elective induction of labour compared with expectant management: population based study / S. J. Stock, E. Ferguson, A. Duffy, I. Ford, J. Chalmers, J.E. Norman // *BMJ.* – 2012. - №344. – P. e2838. – 13 pp.
134. Stuebe, A.M. Gestational glucose tolerance and maternal metabolic profile at 3 years postpartum / A.M. Stuebe, C. Mantzoros, K. Kleinman, et al. // *Obstet Gynecol.* - 2011. - 118(5). – P. 1065-73.
135. Sugiyama, T. Management of Gestational Diabetes Mellitus / T. Sugiyama // *JMAJ.* — 2011. — Vol. 54 (5). — P. 293-300.
136. Stygar, D. Increased level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix / D. Stygar, H. Wang, Y.S. Vladic, et al. // *Biol Reprod.* – 2002. - 67(3). – P. 889-94.
137. Sweeting, A.N. Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment / A.N. Sweeting, G.P. Ross, J. Hyett, L. Molyneaux, M. Constantino, A.J. Harding, J. Wong // *Diabetes Care.* – 2016. - №39(1). - P. - 75-81.
138. Tobias, D.K. Increased Risk of Hypertension After Gestational Diabetes Mellitus: Findings from a large prospective cohort study / D.K. Tobias, F.B. Hu, J.P. Forman, J. Chavarro, C. Zhang // *Diabetes Care.* – 2011. - № 34(7). – P. 1582-4.
139. Tucker, ME. ADA 2014 Guidelines Offer Choices for GDM Screening. [Guideline] / M.E.Tucker // *Medscape Medical News.* - 2013.
140. Tundidor, D. Perinatal maternal and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus according to fetal sex / D. Tundidor, A. García-

- Patterson, M.A. María, J. Ubeda, G. Ginovart, J.M. Adelantado, A. de Leiva, R. Corcoy // *Gend Med.* – 2012. - №9(6). – P. 411-7.
141. Tuomilehto, J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes / J. Tuomilehto // *Curr Diab Rep.* – 2013. - № 13. – P. 795–804.
142. Tieu, J. Interconception care for women with a history of gestational diabetes for improving maternal and infant outcomes / J. Tieu, E. Bain, P. Middleton, C.A. Crowther // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2013. - Issue 6. - Art. No.: CD010211.
143. van der Valk, ES. [Normoglycaemic ketoacidosis in pregnant patients with diabetes; early recognition is critical] / E.S. van der Valk, M. Smits, C.M. Klomp, M.S. Lunshof, C. van Guldener, S.W. van Thiel // *Ned Tijdschr Geneesk.* – 2016. - № 160. – P. D551. [Dutch].
144. Vogel, JP. Titrated oral misoprostol for augmenting labour to improve maternal and neonatal outcomes / J.P. Vogel, H.M. West, T. Dowswell // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2013. - Issue 9. - Art. No.: CD010648.
145. Wathes, D.C. Oxytocin receptor expression in human term and pre-term gestational tissues prior to and following the onset of labour / D.C. Wathes, S.C. Borwick, P.M. Timmons, S.T. Leung, S. Thornton // *Journal of Endocrinology.* – 1999. - № 161. –P. 143–151.
146. West, NA. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero / N.A. West, T.L. Crume, M.A. Maligie, D. Dabelea // *Diabetologia.* - 2011. - № 54(3). – P. 504-7.
147. WHO recommendations for induction of labour (Switzerland). - 2011. – 39 p.
148. Wing, D. A. Mifepristone for Preinduction Cervical Ripening Beyond 41 Weeks' Gestation: A Randomized Controlled Trial / D. A. Wing, M. J. Fassett, D. R., Jr. Mishell // *Obstet Gynecol.* – 2000. - № 96. – P. 543– 548.

149. Yelikar, K. Safety and Efficacy of Oral Mifepristone in Pre-induction Cervical Ripening and Induction of Labour in Prolonged Pregnancy / K. Yelikar, S. Deshpande, R. Deshpande, et al. // *J Obstet Gynecol India*. – 2015. - № 65. – P. 221.
150. Yogev, Y. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control / Y. Yogev, E.M. Xenakis, O. Langer // *Am J Obstet Gynecol*. – 2004. - №191(5). – P. 1655-60.
151. Wahabi, H.A. Pre-existing diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes / H.A. Wahabi, S.A. Esmail, A. Fayed, G. Al-Shaikh, R.A. Alzeidan// *BMC Res Notes*. – 2012. - №5. – P. 496.
152. Welsh, A. Diabetes in pregnancy management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence / A.Welsh/ Published by the RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2008. — 252 p.
153. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020.[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1); 2013. ((accessed Aug 14, 2015).)
154. Zuo, H. Prevalence, trends and risk factors for the diabetes epidemic in China: a systematic review and meta-analysis / H. Zuo, Z. Shi, A. Hussain // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2014. - № 104. –P. 63–72.
155. Zuo, H. Serum leptin concentrations in relation to dietary patterns in Chinese men and women / H Zuo, Z Shi, Y Dai, B Yuan, G Wu, Y Luo, A Hussain // *Public health nutrition*. – 2014. - 17 (07). – P. 1524-1530.