

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский универ-
ситет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

НЕПСО Юлия Рамазановна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДИСКООРДИНАЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНО-
СТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

14.01.01- акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
Профессор,
Пенжоян Григорий Артёмович

Краснодар - 2016

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава I. Обзор литературы. Современные представления о ведении беременности и родов при гестационном сахарном диабете.	10
1.1. Роль гестационного сахарного диабета в исходе родов для матери и плода	10
1.2. Аномалии родовой деятельности и риски родоразрешения	13
1.3. Реактивность ВНС и риски осложнений при беременности и родоразрешении	19
Глава II. Материал и методы исследования	24
2.1. Общая характеристика обследованных женщин.....	24
2.2. Методы обследования	28
2.3. Диагностика гестационного сахарного диабета	33
2.4. Оценка бета-адренореактивности организма	33
2.5. Мероприятия по профилактике дискоординации родовой деятельности.....	34
2.6. Статистический метод анализа данных.....	35
Глава III. Результаты собственных исследований.....	36
3.1. Общая характеристика обследованных женщин.....	36
3.2. Особенности течения настоящей беременности.	39
3.3. Особенности прогнозирования развития ДРД.....	41
3.4. Особенности родоразрешения.....	47
3.5. Исходы родоразрешения для плода/ новорожденного	49
Глава IV. Обсуждение полученных результатов.....	52
Глава V. Заключение.....	69
Выводы.....	80
Практические рекомендации.....	82
Список сокращений.....	84
Список литературы	86

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. СД, выявленный во время беременности, относят к гестационному сахарному диабету (ГСД) [13, 22]. ГСД развивается во время беременности и, согласно одним данным, представляет собой транзиторное нарушение утилизации глюкозы у женщин во время беременности [3, 11, 20, 109]. По другим данным, ГСД может представлять не диагностированный ранее и впервые выявленный во время настоящей беременности СД 1 типа или СД 2 типа [5, 23, 26, 108, 156].

Во всем мире численность больных СД за последние 10 лет увеличилась более чем вдвое. По сведениям Международной диабетической федерации к 2035 году СД будет страдать 592 млн. человек [122, 124, 127]. По данным ФГБУ «Эндокринологический научный центр МЗ РФ» с 2002 по 2010 г. численность больных СД в России составляла 9 – 10 млн. человек ($\approx 7\%$ населения), что в 3-4 раза больше официально зарегистрированной [22, 73, 76, 80].

СД страдают 2-5% беременных женщин. СД при беременности в 87,5% случаев представлен ГСД, в 7,5% - СД 1 типа и в 5% СД 2 типа [65, 68, 152, 158]. Согласно эпидемиологическим исследованиям частота СД 2 типа постепенно возрастает. Этиопатогенез СД 2 типа основывается не только на генетических факторах, но и на гиподинамии, потреблении избытка жиров и углеводов, стрессе, увеличивающейся с возрастом инсулинорезистентности. Современная тенденция к откладыванию рождения ребенка на более зрелый возраст сопровождается закономерным увеличением числа женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе [63, 64, 154]. Частота СД 2 типа выше в некоторых этнических группах (чернокожих народностях Африки, Карибского бассейна, Южной Азии, Ближнего Востока и Китая) [98, 103, 109, 158]. Частота ГСД у женщин старше 35 лет встречается в 8 раз чаще, чем у женщин 25 лет и младше [63, 72, 129, 154].

СД представляет собой известные риски как для матери, так и для плода/новорожденного [6, 24, 29, 48, 52]. Ожидаемыми осложнениями со стороны женщины являются: 1) осложнения, обусловленные СД – диабетические кетоацидоз, ретинопатия, нефропатия, гипогликемия; 2) акушерские осложнения – самопроизвольный аборт, преждевременные роды, гестационная артериальная гипертензия, многоводие, дистоция плечиков. При анестезии увеличиваются риски гипогликемии и синдрома Мендельсона [55, 57, 158]. Известно, что СД 1 типа при беременности отличается лабильностью течения заболевания, нарастанием симптомов сахарного диабета, ранним развитием ангиопатий, склонностью к кетоацидозу [3, 61]. Субкомпенсация или декомпенсация ГСД так же сопровождается специфической для СД фетопатией – диабетической фетопатией, которая многократно увеличивает перинатальные риски, заболеваемость новорожденных [3, 62, 66, 77, 88, 147, 149].

К прогнозируемым при СД перинатальным осложнениям относят дистресс/гибель плода, врожденные пороки развития плода, макросомию, травмы вследствие дистоции плечиков, задержку роста, неонатальную гипогликемию, гипербилирубинемия, гипокальциемию, полицитемию, респираторный дистресс новорожденного, гипертрофическую кардиомиопатию, ожирение, СД [31, 89, 91, 154]. У ребенка риск развития СД 1 типа в течение жизни составляет около 2% при наличии СД 1 типа только у матери, $\approx 6\%$ при наличии СД 1 типа только у отца и 30–35 % при наличии СД 1 типа у обоих родителей [3, 33, 34].

Принимая во внимание риски СД, тем более впервые выявленного во время беременности ГСД, осложнения родов могут принципиально изменить их исход для матери и плода. Вследствие СД частота выявления нарушений сократительной активности матки может достигать 20%. Такое осложнение, как аномалия родовой деятельности, диагностируется у 7-20% женщин [3, 18, 95, 102]. Развитие дискоординации родовой деятельности (ДРД) представляет определенные трудности в прогнозировании и диагностике, так как до настоя-

щего времени сохраняется неопределенность в понимании этиопатогенеза этой патологии [69, 70, 74, 75].

В отечественной и зарубежной литературе представлены различные исследования по изучению сократительной активности матки в норме и наличии различной патологии [7, 30, 50, 74, 96].

Особое внимание уделяется изучению роли вегетативной нервной системы (ВНС) в запуске, поддержании регулярной сократительной активности матки в родах и при АРД [9].

Так, для физиологически протекающей беременности с увеличивающейся нагрузкой на сердечно-сосудистую систему, обеспечения адаптационных процессов в системе «мать-плацента-плод» (сохранение баланса регуляции в период плацентации и сосудистого ремоделирования) и для триггера спонтанной родовой деятельности характерно преобладание симпатико-адреналовой регуляции [37, 74]. СД при беременности значительно увеличивает риски вегето-сосудистой дистонии [14]. Гиперактивация симпатико-адреналовой ВНС ассоциирована с такими осложнениями беременности как преэклампсия, гипертензионные расстройства [36, 42, 58, 113, 136].

В настоящее время достоверным методом определения гиперактивации адренергической системы признано определение бета-адренореактивности организма по изменению осморезистентности эритроцитов под влиянием бета-адреноблокатора. До настоящего времени этот метод применялся с целью прогнозирования осложнений гестации, родов и раннего послеродового периода у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [2, 4, 79], у небеременных женщин и беременных при физиологически протекающей беременности и при угрожающих преждевременных родах [60], вне беременности – у пациентов с метаболическим синдромом, при инсульте [78].

В исследованиях С.В. Михсин (2008) выполнялось прогнозирование аномалий родовой деятельности по величине β -адренорецепции мембран эритроцитов у первородящих. Выяснилось, что метод определения β -адренорецепции мембран эритроцитов позволяет выявить группы риска среди беременных по

развитию осложнений течения беременности и аномалий родовой деятельности. Течение беременности, физиологические и психологические характеристики беременных, течение родов зависит от степени выраженности влияния симпато-адреналовой системы [53]. У беременных женщин с сахарным диабетом независимо от его типа аналогичные исследования не проводились.

Высокие риски патологии гестации при СД, прогрессирования тяжести СД и обусловленных с ним осложнений вследствие беременности требует как от женщины, в первую очередь, так и от врача (акушера-гинеколога, эндокринолога) проведения полного комплекса мероприятий по компенсации СД и полноценной подготовке к предстоящей беременности [45, 93, 94, 104]. Однако при наличии отечественных и зарубежных руководств по ведению беременности у женщин с СД, имеющимся протоколам по преконцепционной подготовке при данной эндокринопатии, сохраняются высокая частота осложнений гестации как для матери, так и для плода, утяжеления клинического течения СД после завершения беременности.

При изучении литературных баз EMBASE, PUBMED и MEDLINE глубокой поиска 5 лет многоцентровых исследований об особенностях патогенеза, клинического течения и тяжести осложнений дискоординации родовой деятельности у женщин с гестационным сахарным диабетом данных нет. Отдельные исследования по данному вопросу посвящены отдельным темам по характеру сократительной деятельности матки или особенностям осложнений в послеродовом периоде и т.д. В заключении каждого исследования подчеркивается необходимость продолжения изучения данного вопроса. Вот почему тема настоящего исследования является актуальной.

Цель работы – усовершенствование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики дискоординации родовой деятельности у женщин с гестационным сахарным диабетом для улучшения исходов родов для матери и плода.

Задачи исследования

1. Уточнить группу риска беременных с гестационным сахарным диабетом по развитию дискоординации родовой деятельности.
2. Изучить состояние вегетативной нервной системы у беременных с гестационным сахарным диабетом по изменению показателей адренореактивности (по величине β -адренорецепции мембран эритроцитов (β -АРМ)).
3. Определить информационную значимость результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования в прогнозе и ранней диагностики дискоординации родовой деятельности у женщин с гестационным сахарным диабетом.
4. Обосновать и апробировать комплекс прогнозирования и профилактики дискоординации родовой деятельности у беременных с гестационным сахарным диабетом.
5. Разработать практические рекомендации по прогнозированию и профилактике дискоординации родовой деятельности у беременных с гестационным сахарным диабетом.

Научная новизна

Расширено представление об особенностях развития дискоординации родовой деятельности у женщин с гестационным сахарным диабетом.

Впервые изучена связь между адренергическим тонусом беременной с гестационным сахарным диабетом и риском развития дискоординации родовой деятельности.

Впервые установлена взаимосвязь между уровнем гликемии и прогрессом дискоординированной родовой деятельности.

Практическая значимость работы

Благодаря усовершенствованию тактики прогнозирования и профилактики дискоординации родовой деятельности у женщин с гестационным сахарным диабетом (выявление достоверных факторов риска развития данной аномалии родовой деятельности при беременности и в родах, проведение своевременной профилактики, диагностики и лечения дискоординированной родовой деятель-

ности) увеличился процент родов через естественные родовые пути до 84%, снизилась частота кесарева сечения в 2,5 раза в сравнении с аналогичным показателем в Перинатальном Центре ГБУЗ «ККБ №2», что привело к рождению 60% новорожденных в удовлетворительном состоянии.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу и включены в лекционный курс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации для клинических интернов, ординаторов, курсантов кафедры. Они используются в практической работе отделения патологии беременности №1, родильном отделении Перинатального центра ГБУЗ «ККБ № 2» города Краснодар, что подтверждается актами внедрения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Определение адренергического тонуса в интервале 72 ч перед родами (показатель β -АРМ $73,5 \pm 6,65\%$ у.е. и выше) является маркером достоверного прогноза дискоординации родовой деятельности.
2. Для женщин с гестационным сахарным диабетом и последующим развитием дискоординации родовой деятельности характерно в интервале 72 ч перед родами повышение базального тонуса свыше 10 мм.рт.ст., степень «зрелости» шейки матки $7,47 \pm 0,22$ (менее 8) баллов по шкале Е.Н. Bishop, что требует проведение своевременных профилактических мероприятий.
3. Нарушение маточно-плацентарного кровотока (повышение значений СДО в маточных артериях до $2,5 \pm 0,09$ у.е.) в интервале 72 ч до начала родов у женщин с гестационным сахарным диабетом сопряжено с риском дискоординации родовой деятельности и последующей интранатальной гипоксией плода.

4. Маркером достоверного прогноза дискоординации родовой деятельности у женщин с гестационным сахарным диабетом является значительное увеличение уровня глюкозы крови с началом родов.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на городских, краевых, региональных научно-практических конференциях, съездах, форумах, международных конгрессах. Наиболее значимые: Кубанская региональная медицинская конференция «Перинатальные центры вчера, сегодня, завтра» (г. Геленджик, октябрь 2013); VIII региональный научный форум «Мать и дитя» (г. Сочи, июнь 2015), IX региональный научный форум «Мать и дитя» (г. Сочи, июнь 2016).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, кафедры лучевой диагностики, кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в октябре 2016 года.

Публикации в научной печати. По теме диссертации опубликовано 3 научные работы в изданиях, рецензируемых ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 91 отечественных и 69 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами, 10 рисунками.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ.

1.1. Роль гестационного сахарного диабета в исходе родов для матери и плода

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это гипергликемия, впервые выявленная во время беременности и несоответствующая критериям манифестного диабета [15, 43, 110]. ГСД выявляется в мире с частотой от 1 до 14%, в России до 4% [16]. Обусловленная ГСД гипергликемия приводит к развитию преэклампсии, макросомии плода, что увеличивает риски экстренного кесарева сечения, родового травматизма. К сожалению, в большинстве случаев (в 50—60%) диагностика ГСД запаздывает на 4—20 недель [12, 15, 111, 119].

Согласно исследованиям И.А. Бондарь и А.С. Малышевой (2014), средний возраст беременных с ГСД составляет $33,7 \pm 5,7$ лет. Риски развития фетоплацентарной недостаточности даже при полной компенсации ГСД составляют 84%, многоводия - 36%, фетопатии плода - 48%. Осложнения, развивающиеся во время беременности, часто обусловлены отсутствием планирования и предгравидарной подготовки к беременности, неадекватным контролем углеводного обмена до и во время ее протекания [13, 32, 35, 139, 140].

В Российской Федерации в декабре 2012 году были приняты новые критерии диагностики ГСД [21].

В рамках Российского национального консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» был принят документ, представляющий собой согласованное мнение экспертов Российской ассоциации эндокринологов и экспертов Российской ассоциации акушеров-гинекологов о критериях диагностики ГСД и других нарушений углеводного обмена во время беременности. Принятие новых критериев базировалось на анализе результатов многонационального исследования Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study (HAPO), включавшего более 23 тыс. бере-

менных женщин (США, Япония, Германия, Израиль и др.). Согласно исследованиям НАРО (2010-2011 гг.), положениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международной Диабетической Федерации (International Diabetes Federation (IDF)), в некоторых развитых странах были приняты следующие положения, касательно ГСД [133, 159]:

– ГСД представляет собой серьезную медико-социальную проблему, так как в значительной степени увеличивает частоту нежелательных исходов беременности для матери и для плода (новорожденного);

– ГСД является фактором риска развития ожирения, СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у матери и потомства в будущем;

– беременность - это состояние физиологической инсулинорезистентности, поэтому сама по себе является значимым фактором риска нарушения углеводного обмена;

– понятие «манифестный СД», то есть впервые выявленный СД во время беременности, и непосредственно «ГСД» требуют четкой клинико-лабораторной дефиниции;

– требуются единые стандарты диагностики и лечения нарушений углеводного обмена во время беременности [21].

Экспертами Российской ассоциации эндокринологов и экспертами Российской ассоциации акушеров-гинекологов были так же приняты новые критерии диагностики ГСД и других нарушений углеводного обмена во время беременности. Рабочая группа экспертов отказалась от проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) у беременных высокой группы риска (до 24 нед. беременности). Основанием для этого послужили следующие соображения: 1) принятие критериев, рекомендованных IADPSG, исключает понятие «стратификации» беременных по группам риска; 2) доказательная база для «отрезных» точек ПГТТ с 75 г глюкозы в исследовании НАРО была получена только для сроков беременности 24-32 нед. Уровень глюкозы венозной плазмы натощак менее 5,1 ммоль/л и через 1 ч в ходе ПГТТ менее 10,0 ммоль/л, а через 2 ч больше или равна 7,8 и менее 8,5 ммоль/л (что соответствует нарушенной

толерантности к глюкозе у небеременных), для беременных рассматривается вариантом нормы [21].

Диагноз ГСД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии [21]. Для диагностики манифестного (впервые выявленного) СД во время беременности установлены пороговые значения глюкозы венозной плазмы ($\geq 7,0$ ммоль/л) и HbA1c ($\geq 6,5$ %), уровня глюкозы венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии ($\geq 11,1$ ммоль/л). В некоторых странах, например, в Японии диагностическими критериями для ГСД являются: при ПГТТ с 75 г глюкозы тощаковый уровень глюкозы ≥ 92 mg/dl, через 1 час ≥ 180 mg/dl, через 2 часа ≥ 153 mg/dl; диагностическими критериями манифестного СД при беременности считаются: тощаковый уровень глюкозы ≥ 126 mg/dl, уровень HbA1c $\geq 6.5\%$, диабетическая ретинопатия, уровень глюкозы крови в случайной пробе ≥ 200 mg/dl или через 2 часа после ПГТТ с 75 г глюкозы ≥ 200 mg/dl [154]. Данные параметры близки к Российским (перевод глюкозы крови из ммоль/л в мг/дл: ммоль/л $\times 18,02 =$ мг/дл) [21].

Внимание акушеров-гинекологов к ГСД объясняется, во-первых, увеличением числа беременных с СД и ГСД в частности, во-вторых, стабильно высокой частотой осложнений беременности, родов и заболеваемостью новорожденных при ГСД – не менее 80% [59, 84, 87, 137, 138].

Течение беременности при ГСД осложняется развитием преэклампсии в 25-65% случаев, а тяжелые его формы отмечаются в 2,9-3,7% наблюдений. Дефекты скрининга ГСД, неудовлетворительная компенсация гипергликемии связаны с высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений [82, 85, 120, 123, 145].

До настоящего времени у женщин с СД различного генеза, помимо отсутствия преконцепционной подготовки, остается много других нерешенных вопросов. Так, у больных СД отмечается недостаточно высокая приверженность назначенному режиму инсулинотерапии. В России каждый 5-й пациент пропускает инъекции инсулина, каждый 2-й – откладывает время очередной инъекции

более чем на 2 часа и каждый 4-й – снижает дозу инсулина [17]. Соблюдение режима инсулинотерапии и его контроль крайне важны при наступлении беременности. Учитывая снижение потребности в инсулине в сроке беременности до 12 недель, в преконцепционном периоде необходим индивидуальный подбор дозы. Ранняя явка на учет в женскую консультацию обязательна для своевременного решения вопроса о возможности пролонгирования (сохранения) беременности, для подбора доз инсулина [3].

Учитывая высокие риски нарушений в системе мать-плацента-плод не только во время беременности, но и в родах, профилактика нарушений сократительной активности матки является важным аспектом родоразрешения женщин с ГСД [99, 112].

В исследованиях А.И. Шеголева, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова и др. (2013) произведена сравнительная иммуногистохимическая оценка фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторов (VEGFR-T, VEGFR-2, VEGFR-3) в плаценте беременных с гестационным и сахарным диабетом 1-го типа. Установлено повышение уровня экспрессии VEGF и его рецепторов в терминальных и стволовых ворсинах плаценты, преимущественно при сахарном диабете 1-го типа, что свидетельствуют о повреждении плаценты и рисках плацентарной недостаточности.

1.2. Аномалии родовой деятельности и риски родоразрешения

Аномалии родовой деятельности (АРД)– это нарушение одного или множества компонентов сократительной деятельности матки (базального тонуса, силы, продолжительности, амплитуды, ритмичности, частоты и координированности схваток), препятствующее механизмам раскрытия шейки матки и/или продвижения плода по родовому каналу [3, 130, 131, 155].

АРД диагностируется у 7–20% женщин, в 10% наблюдений – это слабость родовой деятельности, и в 1–3% случаев от общего количества родов - дискоординированная родовая деятельность [3]. Согласно отечественной классификации АРД подразделяются на: патологический прелиминарный период, пер-

вичную и вторичную слабость родовой деятельности, чрезмерно сильную родовую деятельность с быстрым и стремительным течением родов, дискоординированную родовую деятельность.

В России под дискоординацией родовой деятельности (ДРД) понимают отсутствие координированных сокращений между различными отделами матки: правой и левой её половиной, верхним (дно, тело) и нижним отделами, всеми отделами матки. Выделяют следующие формы ДРД: распространение волны сокращения матки с нижнего сегмента вверх (доминанта нижнего сегмента, спастическая сегментарная дистония тела матки); отсутствие расслабления шейки в момент сокращения мускулатуры тела матки (дистония шейки матки); спазм мускулатуры всех отделов матки (тетания матки) [3].

1.2.1. Дискуссионные вопросы патогенеза ДРД

До настоящего времени причины ДРД окончательно не изучены [28]. Выделяются факторы риска с высокой степенью прогноза ДРД. С клинической точки зрения такие факторы подразделяются на 5 групп: 1) акушерские; 2) связанные с патологией репродуктивной системы; 3) общесоматические заболевания, инфекции, интоксикации, органические заболевания ЦНС, ожирение различного генеза, диэнцефальная патология; 4) плодные и 5) ятрогенные [3].

Вопросы терминологии, патогенеза оставляют ДРД предметом дискуссии. Некоторые отечественные исследователи на основании обзора научных публикаций, вышедших на протяжении последних пятидесяти лет, утверждают, что современное учение о ДРД, основанное на концепции Caldeyro-Barcia, является мифологизированным паранаучным суррогатом, ни одно из фундаментальных положений которого не имеет документальных доказательств [69]. Авторы предлагают рассматривать клинические симптомокомплексы, специфические для ДРД, как патофизиологические проявления гипертонических состояний миометрия в родах вследствие корпорально-цервикальной дисфункции, обусловленной несвоевременной спонтанной или индуцированной активацией сокращений миометрия при неготовой к родам шейке матки [70, 71, 153].

В международной классификации болезней X пересмотра термин дискоординация родовой деятельности внесен в рубрику O62 (O62.4 - dyscoordinate labour), куда включены так же «нарушение силы родов» («abnormalities of forces of labour»), первичные неадекватные сокращения («primary inadequate contractions»), нарушения дилатации шейки матки «failure of cervical dilatation», нарушение прогресса родов «failure to progress in labour» и др. Понятие «патологический прелиминарный период» применяется только в отечественной терминологии [74]. В международных базах данных для указания на аномалии родовой деятельности, относящиеся по отечественной классификации к ДРД, применяется термин «дистоция родов». Причины дистоции родов разделяют по “3 Р”: Passage (продвижение) - рост <150 см, травмы таза в анамнезе, опухоли мягких тканей родового канала и костей таза, недоразвитие, неправильное развитие костей таза; Passenger (плод) - крупный плод, переносная беременность, сахарный диабет, неправильное предлежание, неправильное вставление головки; Power (сила) - интенсивность схваток [97, 101, 121, 128]. Клиническими проявлениями дистоции родов: замедление раскрытия шейки матки менее 0,5 см/час, отсутствие положительной динамики (прогресса) в течение 4 часов, остановка продвижения предлежащей части во II периоде родов (более 1 часа активных потуг) - диагноз устанавливается только в активную фазу I периода родов [100, 132, 135].

Выделяют три степени тяжести дискоординированной родовой деятельности [74]:

1.ДРД 1 степени (дистоция шейки матки). Имеет место перевозбуждение ВНС (симпатической и парасимпатической), но с сохранением доминанты симпатико-адреналовой системы. Проявляется умеренным повышением базального тонуса до 13-14 мм.рт.ст., схватки частые, длительные, болезненные, уменьшена длительность диастолы, наблюдается уплотнение и напряжение утолщенных краев шейки матки.

2.ДРД 2 степени (сегментарная спастическая дистоция матки). Это более тяжелая форма нарушения нейрогенной и миогенной регуляции сокращения

матки. Базальный тонус высокий (14-20 мм.рт.ст.), наблюдается гипертонус миометрия. Нарушается ритмичность схваток, возникает отек шейки матки, влагалища, промежности, признаки вегетативной дисфункции: кожа гиперемирована, отмечается рвота, повышенная потливость, повышение температуры тела, выраженная гипоксия плода.

3.ДРД 3 степени (тотальная спастическая дистоция матки). Схватки становятся редкими, короткими, сохраняется гипертонус миометрия. Матка плотно охватывает плод. При влагалищном исследовании выявляются напряженные мышцы тазового дна, спазм влагалища, уменьшение степени раскрытия шейки матки за счет выраженного отека, плотности маточного зева, определяется тяжелая гипоксия или интранатальная гибель плода.

В зарубежной литературе к признакам тазово-головной диспропорции относятся: вторичная остановка процесса раскрытия шейки матки и отсутствие продвижения предлежащей части плода при наличии выраженной родовой опухоли, конфигурация головки плода третьей степени, шейка матки плохо прилежит к предлежащей части плода, отек шейки матки, перерастяжение нижнего сегмента матки, образование контракционного кольца, дистресс матери или плода [92, 105, 115, 118].

Подобное объединение клинических признаков, соответствующих акушерским представлениям в нашей стране, могут быть проявлениями как ДРД, так и клинического узкого таза. Так, клиническими признаками ДРД являются резко болезненные частые схватки, разные по силе и продолжительности (резкие боли чаще в крестце, реже — внизу живота, появляющиеся во время схватки, тошнота, рвота, чувство страха), отсутствие динамики раскрытия шейки матки, предлежащая часть плода длительно остаётся подвижной или прижатой ко входу в малый таз, повышен базальный тонус [3]. Такие симптомы, как отсутствие продвижения головки при хорошей родовой деятельности, отёк шейки матки (симуляция неполного раскрытия) могут быть симптомами абсолютного функционального несоответствия размеров малого таза плоду [3]. Лечебная тактика и метод родоразрешения в данном случае должна быть диаметрально

противоположной: при ДРД возможно обезболивание родов и дальнейшее родоразрешение через естественные родовые пути, в случае клинического узкого таза с абсолютным несоответствием – только экстренное родоразрешение [144].

До настоящего времени уделяется большое внимание изучению роли различных биоактивных веществ с утеротоническими и вазоактивными свойствами при физиологическом течении родов и при аномалиях родовой деятельности [7, 157]. В норме накануне родов происходит достоверное увеличение уровня IL-8, на фоне постоянного уровня кортикотропин-рилизинг гормона (CRH) и релаксина. При дискоординации родовой деятельности значительное увеличение уровня CRH, медиаторов нейrogenного воспаления (SP), PGF2 α и низкого уровня IL-6 в сыворотке крови сопровождается нарушением процессов раскрытия маточного зева и развитием патологической, болевой импульсации. Показатель отношения содержания CRH/IL-8 в сыворотке крови при доношенной беременности накануне родов составляет не более 6,92. Коэффициент отношения уровней PGF2 α /релаксин, равный 11,7 и выше в сыворотке крови, является предиктором дискоординации родовой деятельности [7].

Известно, что возраст женщины оказывает влияние на контрактильную способность миометрия в связи с изменением морфологии миометрия, чувствительности тканей матки к утеротоническим веществам. Возрастные изменения особенно касаются женщин с сахарным диабетом II типа, с повышенным уровнем холестерина, индексом массы тела [96, 107, 125].

Метаболический синдром (МС) у беременных ассоциирован с более высокой частотой преэклампсии, фетоплацентарной недостаточностью, угрожающими преждевременными родами, гестационным сахарным диабетом. Для особенностей течения родов характерно дородовое излитие околоплодных вод, первичная и вторичная слабость родовой деятельности, дистоция плечиков, что сопровождается хронической внутриутробной гипоксией плода, аспирацией околоплодных вод, ишемически-гипоксическим поражением ЦНС плода и новорожденного [50, 134, 126, 146, 150].

Отечественными учеными было исследовано регуляторное влияние инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и релаксина на активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) и гликогенсинтазы (ГС) в миометрии у беременных при диабете различной этиологии и в норме [86]. Выяснилось, что при диабете 1 типа активность Г6ФДГ не отличалась от контроля, а при гестационном сахарном диабете и при диабете 2 типа резко снижалась. В отличие от диабета 1 типа при ГСД, как при диабете 2 типа, эффект инсулина и ИФР-1 снижался, а эффект релаксина усиливался. Если при диабете 1 типа активность ГС не изменялась по сравнению с контролем и пептиды не стимулировали активности фермента, при диабете 2 типа на фоне существенного падения активности ГС эффекты пептидов снижались, то при ГСД как леченом, так и нелеченом, активность фермента снижалась, действие инсулина было слабее, а эффект релаксина и ИФР-1 усиливался. Установлено, что лечение инсулином диабета 1 типа неспособно полностью восстановить чувствительность ферментов к действию пептидов. С другой стороны, инсулинотерапия при ГСД усиливала стимулирующий эффект релаксина на активность ферментов, что расценивалось как выполнение релаксином функции замещения в условиях ослабления действия инсулина [44, 81, 86].

В настоящее время выявлены молекулярно-генетических предикторы слабости родовой деятельности, взаимосвязи морфологических и иммуногистохимических особенностей миометрия. В нарушении сократительной активности матки (слабости родовой деятельности) установлена роль дезорганизации соединительной ткани в миометрии, изменения содержания белков экстрацеллюлярного матрикса в виде увеличения экспрессии коллагена III (COL3) и IV типа (COL4) в миометрии, ассоциация между носительством аллеля Т полиморфизма гена LAMC [30].

1.3. Реактивность ВНС и риски осложнений при беременности и родоразрешении

Учитывая роль ВНС в генезе регулярной родовой деятельности представляет интерес, каким образом можно у женщины при беременности или в родах оценить реактивность того или иного отдела ВНС.

Согласно традиционным представлениям, регуляция сократительной активности миометрия обеспечивается опосредованно через рецептуры к нейромедиаторам, гормонам и утеротоническим веществам (нейрогенные, эндокринные, паракринные и аутокринные факторы) [8]. Выделяют: миогенный, нейрогенный, эндокринный типы регуляции сократительной активности матки [74].

Вегетативная регуляция маточных сокращений обеспечивается благодаря таким медиаторам как адреналин, норадреналин, серотонин, гистамин, циклические нуклеотиды. Способность матки к возбудимости, обеспечение тонуса, координация схваток обеспечивается α - и β - адренергическими рецепторами. Считается, что локализация α - рецепторов преимущественна на продольных пучках волокон, β - рецепторов – на поперечных. Активация α - рецепторов осуществляет повышение тонуса матки и сокращение её дна и тела; β - рецепторов – снижению тонуса, возбудимости миометрия. Определенный базальный тонус миометрия поддерживается во время беременности, что обеспечивает стабильное внутриматочное давление. Стимуляция α - адренорецепторов приводит к повышению возбудимости, усилению тонуса и сократительной активности матки. Сокращающий эффект осуществляет на α -адренорецепторы простагландины (ПГ) E_2 и $F_{2\alpha}$, окситоцин, выделяемый гипофизом матери и плода, серотонин, гистамин. Увеличение содержания катехоламинов стимулирует образование окситоцина и простагландинов [2, 4, 56, 69, 70, 74].

Активация симпатико-адреналовой системы считается физиологическим изменением сердечно-сосудистой системы в организме женщины, что обеспечивает повышение тонуса матки, интенсивность мышечной работы матки, повышение артериального давления, стимуляции деятельности сердца, усиливает

метаболические процессы. Однако, чрезмерное возбуждение адренергических рецепторных структур миометрия приводит к продолжительному спастическому сокращению маточных и периферических сосудов, повышает сосудистое сопротивление, снижает маточный кровоток, что может привести к нарушению маточно-плодового кровотока, гипотоническому маточному кровотечению [36, 54, 78].

Вегетативная функция у женщин во время беременности меняется. Оценка исходного вегетативного тонуса в подготовительный период информативна в плане прогноза течения родов, помогает прогнозировать течение прелиминарного периода и родов, диктует необходимость дифференцированного подхода к подготовке шейки к родам и времени стимуляции сократительной деятельности матки [9].

Так, для физиологически протекающей беременности характерно увеличение нагрузки на сердечно-сосудистую систему, обеспечение адаптационных процессов в системе «мать-плацента-плод» (сохранение баланса регуляции в период плацентации и сосудистого ремоделирования), что связано с преобладанием симпатико-адреналовой регуляции, что в итоге приводит в конце беременности к запуску спонтанной родовой деятельности [37, 74].

Функциональные изменения в ВНС, которые, безусловно, сопровождают беременность, при наличии СД представляют угрозу для вегето-сосудистой дистонии, усугубления субклинически протекающих сосудистых и неврологических нарушений [10].

Чрезмерная активация симпатико-адреналового звена ВНС приводит к так называемой «индуцированной беременностью симпатической гиперактивности» («pregnancy-induced sympathetic overactivity: a precursor of preeclampsia», англ.) с типичным для нее развитием преэклампсии, гипертензионных расстройств [113].

Чрезмерная симпатическая активация при беременности и в родах может нарушить регуляцию сосудистого тонуса в области плацентарной площадки,

вызвать гипоксию плода различной степени тяжести и компенсации [37, 40, 114].

Функциональное состояние вегетативного тонуса, реактивности и вегетативного обеспечения деятельности изучено у женщин с СД 1-го типа [10, 51, 54]. Так, синдром вегетативной дистонии у женщин с сахарным диабетом 1-го типа характеризуется высокими показателями индекса напряжения. При сочетании беременности и диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии достоверно увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений. Аналогичных исследований при ГСД нет.

Изучены особенности автономной дисрегуляции синусового ритма сердца при СД [49]. Так, для СД 1-го типа характерна выраженная прогрессирующая стабилизация сердечного ритма (СР) с более высокой степенью кардиоваскулярного летального риска, чем при СД 2 типа. У больных СД 2-го типа зарегистрировано формирование высокочастотных непарасимпатических волн СР, что подтверждает гетерогенность патогенеза 1 и 2 типов СД. Аналогичных исследований при ГСД и при беременности нет.

Сахарный диабет в свою очередь является частой причиной вегетативной невропатии (ВН), при этом частота данной патологии у пациентов с СД 1 типа 8,5 %, с СД 2 типа – у 12,2%. Однако условиями для ВН являются длительное течение СД, недостаточная компенсация уровня гликемии и мужской пол. С момента появления клинической симптоматики ВН ожидаемая смертность среди больных СД в течение следующих 5 лет составляет 50% [10].

Симпато-вагальные отношения у женщин по мере развития беременности характеризуются однонаправленным снижением спектральных маркеров парасимпатической (респираторная аритмия сердца) и симпатической (околоминутные колебания ритма сердца) подсистем нейровегетативной регуляции в начале II триместра. В более поздних сроках симпато-вагальные отношения зависят от возраста и ассоциированных с ним факторов.

Беременные, имеющие в состоянии покоя признаки повышенного симпатического тонуса и/или барорефлекторной активности, составляют группу рис-

ка по синдрому задержки роста плода, преэклампсии, невынашиванию беременности и аномалиям родовой деятельности [39, 41]. Аналогичных исследований по данному вопросу у женщин при СД, тем более, при его различных вариантах нет.

В акушерстве определенную сложность имеет интегральная оценка вегетативной реактивности в различных органах и системах. Во-первых, для каждой беременной женщины в зависимости от её возраста характерен индивидуальный тип нейровегетативной регуляции, динамически меняющийся с изменением срока гестации, с началом родовой деятельности, в родах и послеродовом периоде [38].

При беременности изучалась нейровегетативная обеспеченность при экстрагенитальных заболеваниях. У женщин с СД 2-го типа выявлена тенденция к снижению общей вариабельности ритма сердца (ВРС), свидетельствующая об активации симпатической нервной системы. У женщин с СД 1-го типа увеличение длительности заболевания (более 10—11 лет) приводит к развитию у беременных диабетической вегетативной невропатии (ДВН), проявляющейся снижением симпатических и парасимпатических влияний, ухудшению прогноза. У 52% беременных с ГСД отмечается снижение симпатической и парасимпатической активности, коррелирующее с эффективностью гликемического контроля, и являющееся ранним показателем неблагоприятного прогноза [54].

Преобладание симпатического отдела над парасимпатическим усугубляется при наличии сахарного диабета и при нарастании тяжести преэклампсии [51].

Повышение активности симпатико-адреналовой системы играет немаловажную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. С другой стороны, вследствие инсулинорезистентности гиперактивация симпатико-адреналовой системы обуславливает стимуляцию сердца, сосудов, почек, артериальную гипертензию [83].

В акушерстве в течение длительного времени, в том числе при аномалиях сократительной деятельности матки, рутинно используются различные физио-

терапевтические подходы и методы рефлексотерапии: электросон или электроанальгезия, иглорефлексотерапия, электрорелаксация, электрофорез с магнием, водные процедуры [25, 27, 90].

Учитывая значимость чрезмерной симпатико-адреналовой активации в развитии осложнений беременности, родов, исходов для матери и плода, очевидна необходимость оценки адренореактивности организма. Универсальным способом диагностики гиперадренергических состояний является определения бета-адренореактивности организма по изменению осморезистентности эритроцитов под влиянием бета-адреноблокатора.

Таким образом, сахарный диабет различного генеза безусловно представляет актуальную проблему как для акушеров-гинекологов, неонатологов, так и для эндокринологов, нефрологов, офтальмологов врачей других специальностей.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных женщин.

Исследование проводились в 2010 – 2014 г.г. на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России – в Перинатальном центре КМЛДО МУЗ ГБ №2 города Краснодара, с 2013 г. – ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар).

Из 41592 родов (рис. 1.1.) 1269 женщин (3,05%) страдали сахарным диабетом (СД). Из числа женщин с СД у 248 женщин (19,54%) был установлен СД 1 типа, у 153 женщин (4,18%) – СД 2 типа, у 968 женщин (76,28%) – гестационный СД (ГСД). За указанный 5-летний период было отмечено, что в 2014 году частота ГСД была достоверно выше (85,6%) в сравнении с аналогичным показателем (72,65%) в 2013 году ($t=3,85$; $p<0,001$) (рис. 1.2.).

Число родов, осложнившихся ДРД, составило 362, что составило 0,87% от общего числа родов (рис. 1.3.). За указанный период отмечена отчетливая тенденция к снижению частоты данного осложнения родов.

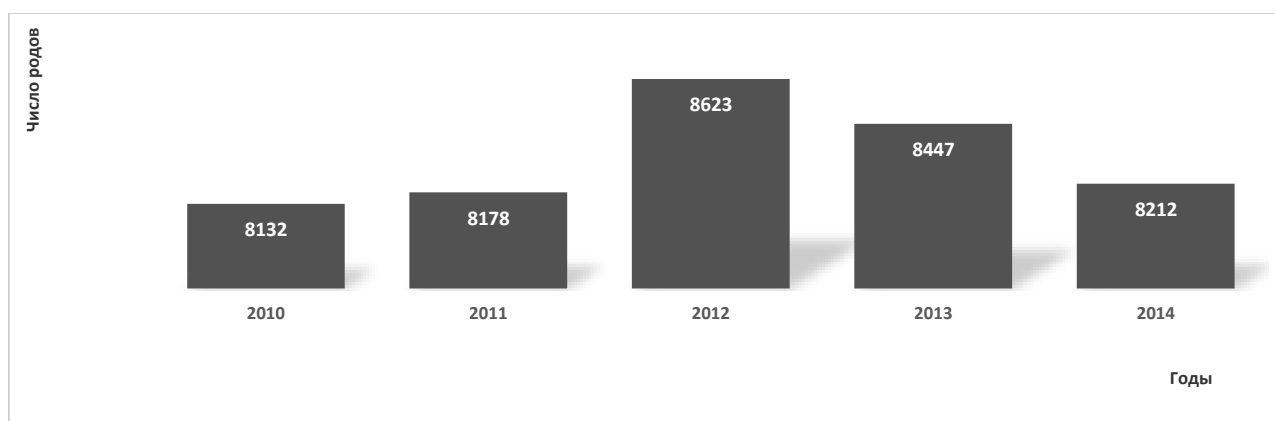


Рисунок 1.1. Общее число родов в ПЦ за период 2010-2014 гг.

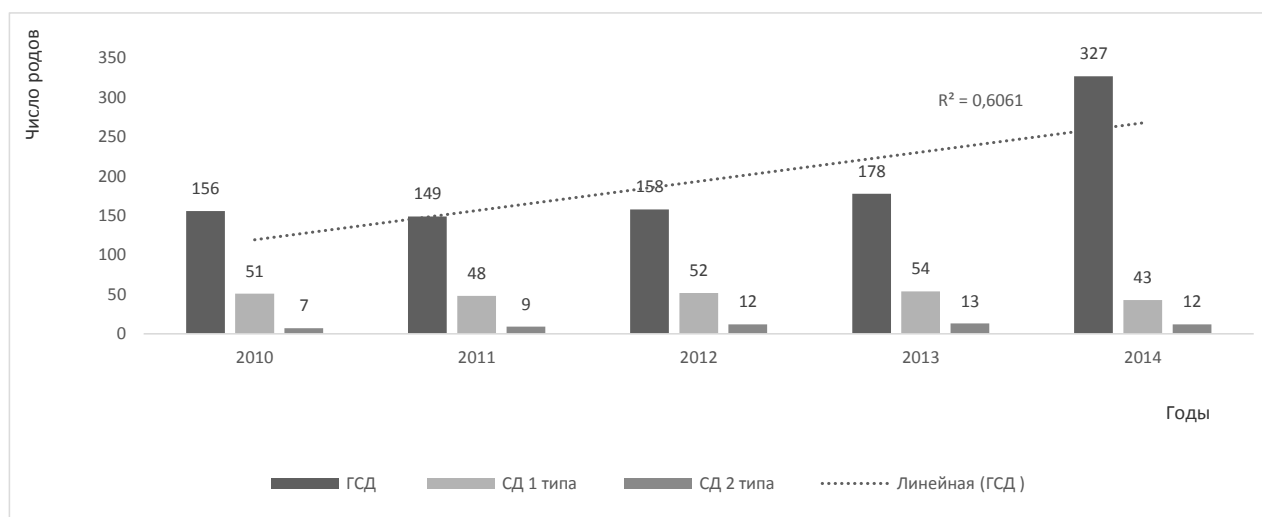


Рисунок 1.2. Общее число родов у женщин с СД различного генеза в ПЦ за период 2010-2014 гг.

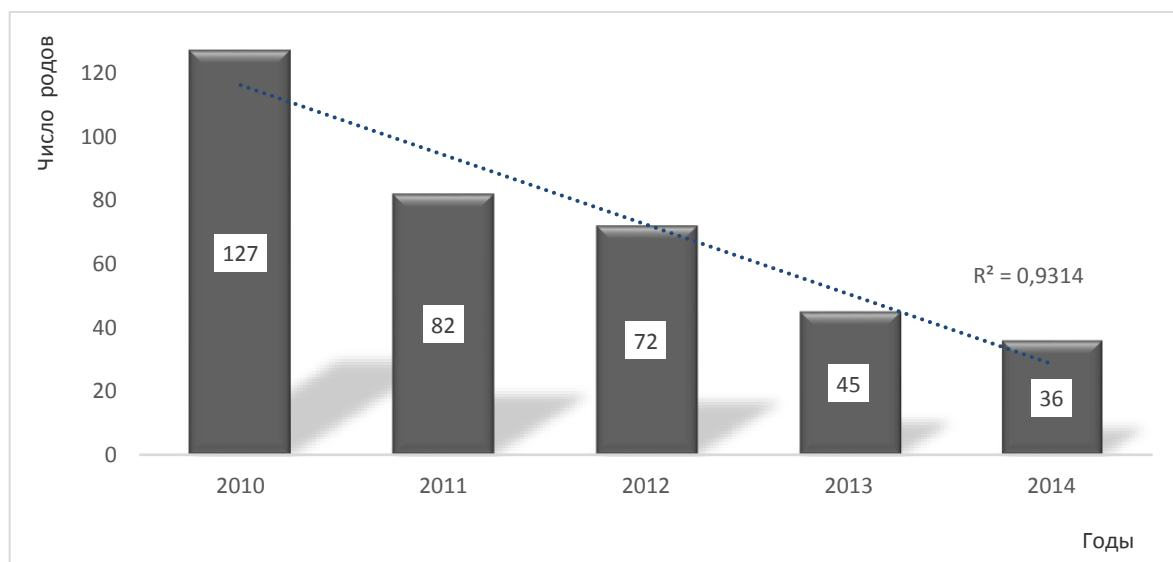


Рисунок 1.3. Число родов с дискоординацией родовой деятельности в ПЦ

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами проведено проспективное нерандомизированное контролируемое открытое обследование.

Группы сравнения формировались по следующим принципам.

Основную группу составили женщины с ГСД, которым проводилось обследование, прогнозирование риска развития ДРД и последующее родоразрешение в Перинатальном центре ГБУЗ «ККБ №2» (n=87): 37 женщин, у которых роды осложнились дискоординацией родовой деятельности (I группа) и 50 женщин без дискоординации родовой деятельности (II группа).

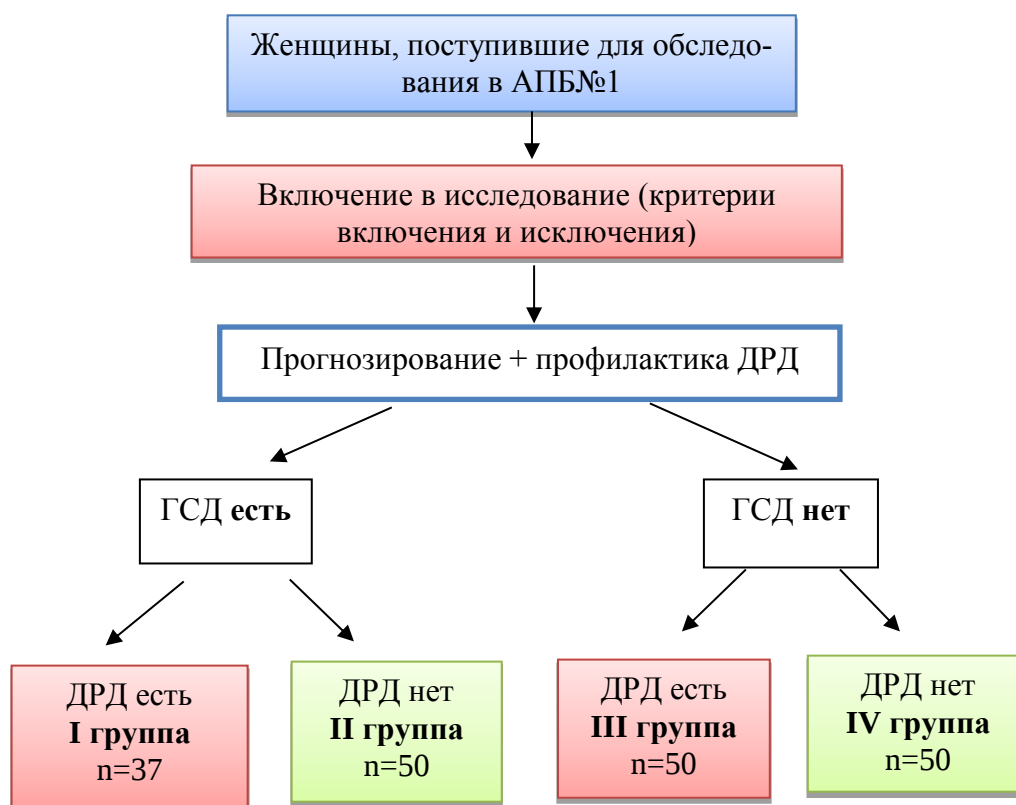
Группу сравнения составили женщины (n=50), у которых отсутствовал ГСД и развилась дискоординация родовой деятельности. Женщины были включены в исследование на этапе дородового обследования, прогнозирования риска развития ДРД и последующего родоразрешения в Перинатальном центре ГБУЗ «ККБ №2» (III группа).

В контрольную группу были включены 50 женщин с физиологическим течением беременности и родов (IV группа) (табл. 2.1., схема 2.1.).

Таблица 2.1.

Распределение обследованных женщин по группам

Основные группы		III группа (сравнения) N = 50	IV группа (контроля) N = 50
I группа N = 37	II группа N = 50		
Женщины с ГСД		Женщины без ГСД	
1	2	3	4
ДРД	Нормальное те- чение родов	ДРД	Физиологическое течение беремен- ности и родов

**Схема 2.1. Дизайн формирования клинических групп**

Средний возраст женщин составил $27,1 \pm 5,1$ лет. Срок беременности при впервые выявленном ГСД - $26,77 \pm 0,93$ недель.

Критерии включения для женщин всех групп: желанная беременность; предстоящие первые роды; спонтанное начало родовой деятельности в течение 72 ч от времени включения в исследование; одноплодная беременность; затылочное предлежание плода.

Для женщин с ГСД критерии включения: для I группы - дискоординация родовой деятельности 1-й степени; для II группы – отсутствие дискоординации родовой деятельности; *критерии исключения* – патологический прелиминарный период; дискоординация родовой деятельности 2-й и 3-й степени; акушерская патология тяжелой степени (преэклампсия, эклампсия); декомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность в антенатальном периоде; субкомпенсированная и декомпенсированная экстрагенитальная патология; известные факторы риска с высокой степенью прогноза ДРД (акушерские факторы, связанные с патологией репродуктивной системы; общесоматические заболевания; инфекции, интоксикации, органические заболевания ЦНС, дизэнцефальная патология; плодовые факторы); ятрогенные факторы (преиндукция, индукция родов, родоусиление); слабость родовой деятельности, быстрые и стремительные роды.

Для группы сравнения критерии включения: дискоординация родовой деятельности 1 степени; *критерии исключения* - декомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность в антенатальном периоде; субкомпенсированная и декомпенсированная экстрагенитальная патология; слабость родовой деятельности, быстрые и стремительные роды.

Для группы контроля критерии включения - физиологическое течение беременности и родов; *критерии исключения* - патологическое течение беременности и родов.

Клиническое наблюдение, обследование и лечение пациенток проводилось в отделении акушерской патологии беременности №1, родильном отделе-

нии. Состояние плода оценивалось в антенатальном периоде; состояние новорожденного оценивалось по шкале Apgar на 1-й и 5-й минутах после рождения, неврологический статус исследовался на 1-е сутки после родов.

2.2. Методы обследования

2.2.1. Общеклиническое обследование

Для выяснения особенностей соматического, репродуктивного здоровья у женщин группы сравнения анализировались данные амбулаторных и диспансерных карт, индивидуальных и обменных карт беременной и родильницы, историй родов; выявлялись факторы, прогностически значимые в развитии осложнений гестации. Клинические, клинико-лабораторные и клинико-инструментальные методы обследования беременных, рожениц и родильниц включали общепринятые методики, согласно приказу МЗ РФ № 572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», национальному руководству по акушерству. Оценивался индекс массы тела (ИМТ) по Brey.

2.2.2. Диагностика дискоординации родовой деятельности

Диагностика ДРД основывалась на оценке характера родовой деятельности, её эффективность оценивалась на основании следующих параметров: жалоб роженицы, выраженности болевого синдрома, вегетативных нарушений, наружного и внутреннего акушерского обследования, результатов аппаратных методов обследования (наружная одноканальная гистерография). При влагалищном исследовании выявлялись признаки отсутствия динамики родового акта, состояния маточного зева: края толстые, часто отёчные.

Биологическая «зрелость» шейки матки при доношенном сроке беременности определялась по шкале Bishop (табл. 2.2.), использовался on-line калькулятор <http://perinatology.com/calculators/Bishop%20Score%20Calculator.htm>:

Таблица 2.2.

Оценка состояния шейки матки по шкале Е. Н. Bishop, 1964

Признак	Степень «зрелости», балл			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Раскрытие матки, см	0	1-2	3-4	>5-6
Сглаженность шейки матки, %	0-30	40-50	60-70 %	> 80
Место нахождения предлежащей части плода (табл. 2.3)	-3	-2	-1 или 0	> +1-+2
Консистенция шейки матки	Плотная	Размягчена	Мягкая	Мягкая
Положение шейки матки (по отношению к оси таза)	Кзади	Кпереди	Кпереди	Срединное

Таблица 2.3.

Место расположения 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
+3	головка в плоскости выхода малого таза

По интерпретации данной шкалы И.С. Сидоровой и соавт. (2006) оценка от 0 до 5 баллов свидетельствует о полной неготовности шейки матки к родам; 6— 8 баллов — о недостаточной готовности (неполном «созревании»); 9—13 баллов — о полной готовности к процессу раскрытия (полностью «зрелая» шейка матки).

Нормальный предродовый подготовительный период характеризовался следующими признаками: плотная фиксация предлежащей части плода во входе в малый таз, «зрелая» шейка матки (по шкале Bishop более 8 баллов), повышение возбудимости матки, появление безболезненных, нерегулярных, спонтанных сокращений матки, спокойное поведение беременной при предвестниковых схватках.

Клиническими критериями ДРД являлись следующие характерные особенности родовой деятельности: схватки отличаются спастическим характером, болезненностью, неравномерностью, неоднородностью по силе и продолжительности; преобладает систола над диастолой; длительность систолы и диа-

стоны различная в разных циклах; беспокойное поведение роженицы, «разламывающие» боли в области крестца, поясницы, не прекращающиеся между схватками; гипертонус матки и нижнего сегмента; замедление родового процесса; нарушение динамики раскрытия шейки матки, продвижения плода, не соответствующее раскрытию маточного зева, нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока.

Дифференциальная диагностика сократительной активности матки при физиологической и дискоординированной родовой деятельности производилась на основании критериев, предложенных И.С. Сидоровой (2006) (табл. 2.4.).

Таблица 2.4.

Дифференциальные критерии сократительной активности матки при ДРД

Основные показатели сократительной деятельности матки	Физиологические роды	Первичная слабость родовой деятельности	Дискоординация родовой деятельности
Возбудимость миометрия	Нормальная	Снижена	Повышенная
Тонус матки, мм.рт.ст	Нормальный (10 - 12)	Снижен (9-6)	Повышен (13 - 18)
Ритмичность схваток	Ритмичные	Ритмичные	Неритмичные
Частота за 10 мин	3 - 5	1 - 2	Различная
Продолжительность схватки, с	60 - 90	20 - 30	100 -120
Сила схватки (амплитуда сокращения, мм.рт.ст.)	30 - 35	< 30	< 30
Длительность систолы схватки,с	30 - 40	< 30	≥ 40
Длительность диастолы схватки, с	40 - 60	40	60
Коэффициент асимметрии схватки (отношение систолы к диастоле)	0,7	0,7	1,0 – 1,5
Болезненность схватки	Мало-, умеренно болезненные	Малоболезненные	Резко болезненные
Раскрытие шейки матки	Прогрессирует	Замедлено	Резко замедлено
Продвижение плода	Прогрессирует	Замедлено	Резко замедлено
Полноценность плодного пузыря	Полноценный	Неполноценный	Неполноценный
Общее внутриматочное давление (ВМД), мм.рт.ст.	40 - 60	Менее 40	Менее 40
Повышение ВМД в систолу схватки, мм.рт.ст.	0,6 – 0,9	0,6	0,4 – 1,5
Снижение ВМД в диастолу, мм.рт.ст.	0,5 – 0,7	0,5	1,0 – 0,8

2.2.3. Оценка функционального состояния плода и маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики

Для оценки биометрических параметров плода, оценки функционального состояния плода и маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики в интервале 72 ч до начала родовой деятельности выполнялось УЗИ с помощью аппаратов экспертного класса Volusson-730, PHILIPS HD11.

Функциональное состояние маточно-плацентарно-плодового комплекса оценивалось на основании доплерометрии плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока, кровотока в среднемозговой артерии плода (систолическое диастолическое отношение, СДО). Критериями нарушения плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровообращения принимались следующие числовые значения СДО: в артерии пуповины 3,0 у.е. и выше, а также нулевые или отрицательные значения диастолического кровотока; в маточных артериях 2,4 у.е. и выше; в среднемозговой артерии - вне пределов диапазона 3,0 – 6,0 у.е.

Выделялись *три степени нарушения кровотока* в системе мать-плацента-плод:

I ст. - нарушение маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики - изолированное изменение кровообращения:

- изолированно в маточных артериях (нарушение маточно-плацентарной гемодинамики) – I А;
- изолированно в артериях пуповины (нарушение плодово-плацентарной гемодинамики) - I Б.

II ст. - нарушение кровообращения и в маточных артериях, и в артериях пуповины.

III ст. - критическое нарушение кровообращения в артерии пуповины, выражающееся наличием нулевых или отрицательных значений диастолического компонента кровотока.

2.2.4. Гистерография

Объективная оценка сократительной активности миометрия основывалась на данных наружной гистерографии. В работе использовался одноканальный кардиотокограф Sonicad Team IP Trend с тензометрическим датчиком, который служит для индикации силы схваток, применяется для неинвазивного мониторинга частоты, длительности и координированности схваток. Использовалась следующая методика использования: перед наложением Тосо датчика пальпировалась брюшную полость для определения положения плода. Далее датчик располагали в центральном положении между дном матки и пупком, затягивали и закрепляли ремешок, обнуляли датчик Тосо. Шкала регистрации сокращений составляет от 0 до 100% в относительных единицах. Необходимо убедиться в том, что матка находится в расслабленном состоянии, затем нажать кнопку нуля на датчике.

Для антенатального и интранатального контроля функционального состояния плода выполнялась непрямая кардиотокография (аппарат Sonicad Team IP Trend). Для интерпретации результатов использовалась 10-бальная шкала W. Fisher, 1976. (табл. 2.5.)

Таблица 2.5.

Критерии оценки КТГ по шкале W. Fisher

Показатель КТГ	Баллы		
	0 баллов	1 балл	2 балла
Базальный ритм (уд./мин.)	< 100 или > 180	100 - 120 или 160 - 180	121 - 159
Вариабельность амплитуда осцилляций (уд./мин.)	< 3	3 - 5	6 - 25
Вариабельность число осцилляций в мин.	< 3	3 - 6	> 6
Число акцелераций за 30 мин.	нет	1 - 4	> 5
Децелерации	поздние или вариабельные тяжелые	ранние (тяжелые) или вариабельные (легкие, умеренные)	отсутствуют или ранние (легкие, умеренные)
Шевеление плода	нет	1 - 2	> 3

Критерии интерпретации данных: суммарная оценка 8–10 баллов – норма, 5–7 баллов – сомнительная оценка, при оценке 0–4 балла – патологическая оценка КТГ.

2.3. Диагностика гестационного сахарного диабета

Диагностика ГСД согласно Российского национального консенсуса по гестационному сахарному диабету (2012) основывалась на определении концентрации глюкозы в венозной плазме крови: натощак $> 5,1$ и $< 7,0$ ммоль/л, или через 1 час после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) $> 10,0$ ммоль/л, или через 2 часа после ПГТТ $> 8,5$ ммоль/л. Диагноз ГСД мог быть поставлен на основании однократного определения гликемии [22].

Контроль уровня гликемии во время беременности осуществляли ежедневно 5–7 раз в сутки (до еды, через 1 ч после еды и перед сном).

Допустимой прибавкой массы тела у женщин с ГСД считалась прибавка не более 10–12 кг за беременность, при наличии ожирения — не более 7–8 кг.

Критерии компенсации ГСД: содержание глюкозы крови натощак, перед едой, перед сном, в 03 часа ночи менее 5,1 ммоль/л, через час после еды — менее 7,0 ммоль/л, отсутствие гипогликемии и кетонных тел в моче.

Глюкоза крови определялась с началом родовой деятельности и затем каждый час до рождения плода.

Если гликемия в родах превышала уровень 7,0 ммоль/л, в родах назначалась инсулинотерапия. Для инсулинотерапии использовали небольшие дозы инсулина короткого действия (2–3–4–6 ЕД/ч вместе с 100–150 мл 5 % раствором глюкозы). Поддерживался нормальный уровень гликемии путем инфузии 5% раствора глюкозы с целью предотвращения гипогликемии.

2.4. Оценка бета-адренореактивности организма

Оценка бета-адренореактивности проводилась во время беременности за 72 ч перед родоразрешением. Определение бета-адренореактивности организма по изменению осморезистентности эритроцитов под влиянием бета-адреноблокатора выполнялось с использованием набора реагентов бета-АРМ-Агат в малом объеме венозной или периферической крови (0,2 мл). Метод ос-

нован на факте торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии β -адреноблокатора – 1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанола гидрохлорида. Эритроциты человека, помещенные в гипоосмотическую среду, подвергаются гемолизу, степень которого определяют по величине оптической плотности надосадочной жидкости при длине волны 540 нм (контроль). В опытную пробу с аналогичным раствором гипоосмотического буфера добавляют раствор β -адреноблокатора, который связывается с β -рецепторами клеточной мембраны, снижая степень гемолиза. Величину оптической плотности надосадочной жидкости опытной пробы при длине волны 540 нм выражают в процентах от величины оптической плотности контрольной пробы; единицы процентов принимают за условные единицы β -АРМ (усл.ед.).

Нормальные величины показателя адренореактивности (β -АРМ) у 93% практически здоровых лиц находятся в диапазоне от 2,0 до 20,0 усл.ед., что отражает повышение осморезистентности эритроцитов в результате связывания адреноблокатора с β -адренорецепторами.

При сниженной адренореактивности количество β -адренорецепторов на мембранах эритроцитов снижено (десенситизация), связывание адреноблокатора уменьшается и осморезистентность эритроцитов повышается в меньшей степени. В соответствии с условиями метода определения, величины β -АРМ при этом превышают 20 усл.ед.

2.5. Мероприятия по профилактике дискоординации родовой деятельности

В комплекс профилактики ДРД были включены физиотерапевтические методы и рефлексотерапия, рекомендованные индивидуально врачами рефлексотерапевтом и физиотерапевтом поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения (СКАЛ) ГБУЗ ККБ№2: электросон аппаратом «Электросон-5», иглорефлексотерапия. Компенсация сахарного диабета так же рассматривалась как мера профилактики дискоординации родовой деятельности.

2.6. Статистический метод анализа данных

Для статистического анализа полученных результатов исследования использовались статистические пакеты SPSS v15.0, Microsoft Excel 2007. Рассчитывались: числовые характеристики вариационного ряда (N - число женщин; M – среднее (mean), m – стандартная ошибка среднего; достоверность различных выборок (p) по t – критерию Стьюдента (при степени свободы (df) = 85 для $p=0,05$ критические значения t -критерия нет обратной скобки]1,987;1,990[, для $p=0,01$ критических значения t -критерия] 2,639;2,632 [; для $p=0,001$ критические значения t -критерия] 3,402; 3,416 [; при степени свободы (df) = 98 для $p=0,05$ критических значений t -критерия = 1,984, для $p=0,01$ критических значений t -критерия = 2,626; для $p=0,001$ критических значений t -критерия = 3,390); относительный риск (relative risk, RR) с 95% доверительным интервалом (нижняя и верхняя границы, 95% доверительного интервала (confidence interval, CI), чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Для оценки эффективности предложенного алгоритма диагностики рассчитывалось число больных, которых необходимо лечить, (number needed to treat, NNT). При числе наблюдений меньше 10 при анализе четырехпольных таблиц рассчитываться критерий хи-квадрат (χ) с поправкой Йейтса. При анализе четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев определяли критерии силы связи между фактором риска и исходом (ϕ , Крамера, Чупрова).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика обследованных женщин

3.1.1. Особенности экстрагенитальной патологии

Согласно дизайну настоящего исследования клинические группы формировались по принципу «случай-контроль». Таким образом, во II и III клинические группы включались женщины, максимально сопоставимые по акушерской, гинекологической и экстрагенитальной патологии (табл. 3.1.-3.3.). Тем не менее, обращают на себя внимание некоторые особенности.

Субклинический гипотиреоз у 4 (11%) женщин I группы и 7 (14%) женщин II группы был выявлен впервые до настоящей беременности, и заместительная гормонотерапия левотироксином была назначена в прегравидарном периоде.

Ожирение было выявлено у 20-60% женщин. Только у женщин I-II групп ожирение соответствовало III степени тяжести с сопоставимой частотой: у 6 (16%) и 9 (18%) женщин соответственно.

У большинства женщин исходно (до наступления настоящей беременности) была диагностирована вегето-сосудистая дистония (ВСД).

Таблица 3.1.

Экстрагенитальная патология у обследованных женщин

Параметр	I группа N = 37		II группа N = 50		III группа N = 50		IV группа N = 50		p
	1		2		3		4		
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Гипотиреоз (суб-клинический)	4	11	7	14	2	4	0	0	p1-2>0,05; p1-3>0,05
Ожирение	22	60	27	54	10	20	0	0	p1-2>0,05; p1-3>0,05
ВСД	29	78	32	64	27	54	31	62	p1-2>0,05; p1-3>0,05
Анемия	20	54	25	50	34	68	19	38	p1-2>0,05; p1-3>0,05

3.1.2. Особенности наследственности

Наследственная предрасположенность к нарушению углеводного обмена у родственников первой и второй линий родства у женщин I-II групп была установлена с сопоставимой частотой (табл. 3.2.).

Таблица 3.2.

Факторы риска по нарушению углеводного обмена

Параметр	<i>I груп- на</i> <i>N = 37</i>		<i>II груп- на</i> <i>N = 50</i>		<i>III группна</i> <i>N = 50</i>		<i>IV группна</i> <i>N = 50</i>		<i>P</i>
	1		2		3		4		
	<i>Абс. число</i>	%	<i>Абс. число</i>	%	<i>Абс. число</i>	%	<i>Абс. число</i>	%	
Наследственная пред- расположенность	20	54	22	44	0	0	0	0	p1-2>0,05
Один из однайцевых близнецов страдает СД	1	3	0	0	0	0	0	0	-

3.1.3. Особенности акушерского анамнеза

Из особенностей акушерского анамнеза на себя обращает внимание следующее. Несмотря на то, что все женщины групп исследования были первородящими (критерий включения), настоящая беременность была первой только у 19 (51%) женщин I группы, 28 (56%) женщин II группы, 33 (66%) женщин III группы и 32 (64%) женщин в IV группе (табл. 3.3.). Такие осложнения как самопроизвольный аборт, непрогрессирующая (замершая) беременность были выявлены только у женщин I-II групп.

Однако, несмотря на экстрагенитальную патологию (табл. 3.1.), отягощенную наследственность, прегравидарная подготовка проводилась только у 14 (26%) женщин.

Таблица 3.3.

Особенности акушерского анамнеза у обследованных женщин

Параметр	<i>I группа</i> <i>N = 37</i>		<i>II груп- на</i> <i>N = 50</i>		<i>III груп- на</i> <i>N = 50</i>		<i>IV группа</i> <i>N = 50</i>		<i>p</i>
	1		2		3		4		
	<i>Абс. число</i>	<i>%</i>	<i>Абс. число</i>	<i>%</i>	<i>Абс. число</i>	<i>%</i>	<i>Абс. число</i>	<i>%</i>	
Беременностей в анамнезе нет (настоящая первая)	19	51	28	56	17	34	18	36	<i>p1-2>0,05; p1-3>0,05; p1-4>0,05</i>
Артифициальный аборт	18	49	22	44	33	66	32	64	<i>p1-2>0,05; p1-3>0,05; p1-4>0,05</i>
Самопроизвольный аборт	2	5	2	4	0	0	0	0	<i>p1-2>0,05;</i>
Замершая бере- менность	5	14	5	10	2	4	0	0	<i>p1-2>0,05; p1-3>0,05</i>
Анэмбриония	2	5	0	0	0	0	0	0	-
Особенности наступления настоящей беременности									
Приём метформи- на перед фертиль- ным циклом (СПКЯ)	4	11	2	4	-	-	-	-	<i>p1-2>0,05;</i>
Индукция овуля- ции кломифеном цитратом	3	8	0	0	0	0	0	0	-
Прегравидарная подготовка	9	24	7	14	11	22	8	16	<i>p1-2>0,05; p1-3>0,05; p1-4>0,05</i>

3.1.4. Особенности гинекологического анамнеза

При оценке гинекологического анамнеза было установлено, что у женщин I-III групп был диагностирован СПКЯ в 5 (14%) случаев (табл. 3.4.), и у 4-11% женщин I-II групп беременность наступила на фоне приёма метформина в фертильном цикле (табл. 3.3.). Большинство женщин групп исследования (44-78%) в анамнезе имели хронические воспалительные заболевания матки и её придатков.

Таблица 3.4.

Особенности гинекологического анамнеза

Параметр	<i>I группа</i> <i>N = 37</i>		<i>II груп- на</i> <i>N = 50</i>		<i>III груп- на</i> <i>N = 50</i>		<i>IV группа</i> <i>N = 50</i>		<i>p</i>
	1		2		3		4		
	<i>Абс. число</i>	%	<i>Абс. число</i>	%	<i>Абс. число</i>	%	<i>Абс. число</i>	%	
СПКЯ	5	14	4	8	3	6	0	0	<i>p1-2>0,05; p1-3>0,05</i>
Хронические воспа- лительные заболе- вания матки и при- датков	29	78	32	64	30	60	22	44	<i>p1-2>0,05; p1-3>0,05; p1-4>0,05</i>
Миома матки	2	5	4	8	1	2	0	0	<i>p1-2>0,05; p1-3>0,05</i>
Аденомиоз	0	0	1	2	2	4	0	0	<i>p1-2>0,05; p1-3>0,05</i>
Гиперпластические процессы эндомет- рия	1	3	0	0	1	2	0	0	<i>p1-2>0,05; p1-3>0,05</i>

3.2. Особенности течения настоящей беременности.*3.2.1. Основные осложнения беременности по триместрам.*

В плане выявления возможных факторов прогнозирования ДРД представляла интерес оценка особенностей течения настоящей беременности.

У 5 (14%) женщин I группы и 4 (8%) женщин II группы субклинический гипотиреоз был выявлен впервые в настоящую беременность в сроке беременности $8,82 \pm 0,53$ недель: в $9,5 \pm 0,96$ (8-12) недель в I группе, в $8,43 \pm 0,63$ (6-11) недель во II группе. Соответственно, заместительная гормонотерапия была назначена не в прегравидарном периоде, а в указанные сроки.

Для женщин I-III групп в отличие от женщин группы контроля была характерна хроническая плацентарная недостаточность в течение всей беременности ($t=3.97$, $p<0,001$). При этом у женщин с ГСД хроническая плацентарная недостаточность была выявлена у всех женщин. У женщин III группы, несмотря на отсутствие ГСД, хроническая плацентарная недостаточность была так же выявлена достоверно чаще, чем в группе контроля ($t=3.31$, $p<0,001$).

В плане прогнозирования ДРД представляла интерес оценка количества околоплодных вод (табл. 3.5.). Так, в III триместре беременности у женщин I

группы ИАЖ ($16,21 \pm 0,38$ см) в целом значительно превосходил аналогичные показатели у женщин не только в IV группе ($12,25 \pm 0,42$ см, $t=6.99$, $p<0,001$), но и у женщин II группы ($13,75 \pm 0,26$ см, $t=5.34$, $p<0,001$) и III группы ($12,53 \pm 0,31$ см, $t=7.5$, $p<0,001$). Многоводие было выявлено только у женщин с ГСД с сопоставимой частотой. Однако у женщин I группы и при многоводии ИАЖ был достоверно выше, чем у женщин II группы ($t=8.06$, $p<0,001$).

Частота выявления умеренной преэклампсии была сопоставима у женщин I-III групп (согласно критериям включения в исследование).

Представляла интерес динамика прибавки массы тела в течение беременности, не связанная с преэклампсией. Так, быстрая прибавка массы тела беременной до 20 недель беременности была отмечена у абсолютного числа женщин I группы, что достоверно превышало частоту у женщин II группы ($t=2.36$, $p<0,001$) и особенно III группы ($t=23.58$, $p<0,001$).

Таблица 3.5.

**Особенности течения III триместра беременности
у обследованных женщин**

Параметр	I группа N = 37		II группа N = 50		III груп- на N = 50		IV группа N = 50 (контроль)		p
	1		2		3		4		
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Угроза прерыва- ния беременности	25	68	37	74	26	52	14	28	p1-4<0,001
Гипотиреоз	9	24	11	22	2	4	0	0	
Анемия	20	54	25	50	34	68	19	38	p1-2>0,05; p1-3>0,05
Хроническая пла- центарная недо- статочность	37	100	50	100	41	82	11	22	p1-3<0,001; p1-4<0,001
Многоводие	18	49	14	28	нет		нет		p1-2>0,05
ИАЖ при много- водии, см	28,38±0,65		22,54±0,32		нет		нет		p1-2<0,001
ИАЖ в III три- местре беременно- сти, см	16,21±0,38		13,75±0,26		12,53±0,31		12,25±0,42		p1-2<0,001; p1- 3<0,001;p1- 4<0,001
Умеренная презк- лампися	11	30	13	26	9	18	0	0	p1-2>0,05; p1-3>0,05
Быстрая прибавка веса до 20 недели	37	100	45 t=2,36	90	4 t=23,58	8	0	0	p1-2<0,05; p1-3<0,001

беременности									
--------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

t – t-критерий Стьюдента при сравнении с I группой

3.2.2. Основные течения ГСД

При клинической оценке течения ГСД у женщин I-II групп выяснилось, что поддержание нормальных уровней гликемии посредством диетотерапии оказалось возможным у 27 (73%) женщин I группы и 42 (84%) женщин II группы. Остальным женщинам потребовалось проведение инсулинотерапии (табл. 3.6.). Несмотря на проводимые лечебно-диагностические мероприятия, необходимые при ГСД во время беременности, у 12 (32%) плодов женщин I группы и 5 (10%) плодов женщин II группы обнаружались УЗ-признаки диабетической фетопатии (ДФ). У женщин I группы частота ДФ была достоверно выше ($t=2.55$, $p<0,01$).

Таблица 3.6.

Степень тяжести и компенсации сахарного диабета

Параметр	I группа N = 37		II группа N = 50		III группа N = 50		IV группа N = 50		p
	1		2		3		4		
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Инсулинотерапия	10	27	8 _{t=1,23}	16	0	0	0	0	p1-2>0,05
Диабетическая фетопатия	12	32	5 _{t=2,55}	10	0	0	0	0	p1-2<0,01

t – t-критерий Стьюдента при сравнении с I группой

3.3. Особенности прогнозирования развития ДРД

3.3.1. Срок беременности при родоразрешении

При подсчёте срока беременности, при котором началась спонтанная родовая деятельность, достоверного различия в группах сравнения не выявлено (табл. 3.7.). Обращает внимание более низкий срок беременности при родоразрешении у женщин с ДФ плода, однако, достоверного различия в сравнении с женщинами без ДФ нет.

Таблица 3.7.

**Средний срок беременности при родоразрешении
у обследованных женщин**

Параметр	<i>I группа</i> <i>N = 37</i>		<i>II группа</i> <i>N = 50</i>		<i>III группа</i> <i>N = 50</i>		<i>IV группа</i> <i>N = 50</i>		<i>p</i>
	1		2		3		4		
	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	
Средний срок беременности	39,10	0,27	39,09	0,25	39,07	0,19	39,09	0,18	p1-2>0,05; p1-4>0,05; p1-4>0,05
Срок беременности при ДФ	38,56	0,35	38,39	0,38	нет		нет		p1-2>0,05

t – t-критерий Стьюдента при сравнении с I группой

3.3.2. Особенности биологической «зрелости» шейки матки

«Зрелость» шейки матки, как интегральный маркер биологической готовности организма к родам, определялась в интервале 72 ч до начала родов. У женщин I группы и III групп степень «зрелости» шейки матки была значительно меньшей, чем у женщин IV группы ($t=11.20$, $p<0,001$) (табл. 3.8.).

При межгрупповом сравнении «зрелости» шейки матки у женщин I и III групп достоверных различий не выявлено. Выявлена достоверно большая биологическая «зрелость» шейки матки у женщин II группы в сравнении с I группой ($t=5.54$, $p<0,001$).

Таблица.3.8.

**Оценка «зрелости» шейки матки по шкале Е.Н. Bishop у женщин
групп сравнения**

«Зрелость» шейки матки, баллы (<i>M±m</i>)	<i>I группа</i> <i>N = 37</i>	<i>II группа</i> <i>N = 50</i>	<i>III группа</i> <i>N = 50</i>	<i>IV группа</i> <i>N = 50</i>	<i>p</i>
	7,58±0,25	9,66±0,28 $t=5.54$	7,47±0,22	11,03±0,18 $t=11.20$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$

t – t-критерий Стьюдента при сравнении с I группой

3.3.3. Особенности гликемических показателей

Заслуживает внимания оценка гликемических показателей у беременных женщин групп сравнения, определенных не позднее 72 ч перед родоразрешением (табл. 3.9.).

Так, у женщин I и II групп уровень гликемии был сопоставим. При оценке гликемии в динамике (с началом родов) отмечено, что у женщин I группы данный показатель был значительно выше ($t=3.31$, $p<0,001$), чем во II группе.

Более того, у женщин I группы в латентную фазу родов отмечено достоверное внутригрупповое увеличение уровня глюкозы крови, что потребовало в ряде случаев назначения инсулинотерапии ($t=2.37$, $p<0,001$).

Таблица.3.9.

Гликемические параметры у беременных с ГСД

Время определения гликемии	I группа N = 37	II группа N = 50	p
При беременности (в интервале 72 ч до родоразрешения), ммоль/л	4,72±0,25	4,44±0,12	p>0,05
В родах, ммоль/л	5,4±0,14	4,72±0,15 t=3.31	p<0,001

t – t-критерий Стьюдента при сравнении с I группой

3.3.4. Особенности адренореактивности женщины

При оценке адренореактивности организма при беременности, проводимой не позднее 72 ч перед родоразрешением, выяснилось, что у женщин I группы величина показателя β-АРМ была достоверно выше в сравнении со II и IV группой. Обращает внимание так же достоверное межгрупповое различие с III группой (табл.3.10.).

Таблица.3.10.

Особенности адренореактивности женщин групп сравнения

β-АРМ, %	I группа N = 37	II группа N = 50	III группа N = 50	IV группа N = 50	p
	73,5±6,65	48,5±3,21 t=3.39	59,5±2,01 t=2.02	40,87±4,38 t=4.10	p1-2<0,001 p1-3<0,01 p1-4<0,001

t – t-критерий Стьюдента при сравнении с I группой

3.3.5. Особенности кардиотокограммы

Учитывая высокие риски внутриутробной гипоксии плода с началом родовой деятельности, обусловленной ГСД и возможной ДРД, сочетанием факторов, проведена оценка КТГ плода в интервале 72 ч перед родоразрешением (табл. 3.11.). Выяснилось, что у женщин I-III групп внутrigрупповых достоверных различий не выявлено. При этом в I группе бальная оценка по шкале Фишера была достоверно ниже, чем у женщин IV группы ($t=2.71$, $p<0,01$).

Таблица.3.11.

Особенности оценки кардиотокограммы по шкале W. Fisher

Средний балл (M+m)	I группа N = 37	II группа N = 50	III группа N = 50	IV группа N = 50	p
	6,95± 0,34	7,84± 0,33	7,11± 0,31	8,11± 0,26 t=2.71	p1-4<0,001

t – t-критерий Стьюдента при сравнении с I группой

3.3.6. Особенности маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики.

При оценке особенностей маточно-плацентарной гемодинамики при беременности, проводимой в интервале 72 ч перед родоразрешением, выяснилось следующее. У женщин I группы СДО в маточных артериях было достоверно выше в сравнении со II ($t=4.98$, $p<0,001$) и с IV группой ($t=6.14$, $p<0,001$) (табл. 3.12.).

У женщин IV группы ни в одном случае нарушение маточно-плацентарной гемодинамики не было.

Таблица 3.12.

Особенности гемодинамики МППК у обследованных женщин

Параметр	I группа N = 37		II группа N = 50		III группа N = 50		IV группа N = 50		p
	1		2		3		4		
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. чис- ло	%	
Нарушение ма- точно- плацентарного	23	62	12	24	14	29	0	0	p1- 2>0,05; p1- 3>0,05

кровотока									
СДО а. uterina, у.е. (М+м)	2,5±0,09	1,9±0,08 t=4.98	2,31±0,09	1,8±0,07 t=6.14	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻⁴ <0,001				

t – t-критерий Стьюдента при сравнении с I группой

3.3.7. Предпосылки для развития ДРД с началом родовой деятельности

Принципиальным аспектом настоящего исследования явился поиск возможных доклинических предикторов ДРД (до развития характерного болевого синдрома, асинхронности и дискоординированности сократительной активности матки).

При оценке параметров сократительной активности миометрия в латентную фазу I периода родов были установлены следующие особенности (табл. 3.13.).

У женщин I и III групп в 32% и 30% соответственно было отмечено повышение базального тонуса свыше 10 мм.рт.ст. У женщин II группы – только в 4% (t=3.48, p<0,001), у женщин группы контроля подобного повышения не было вообще.

Так же у 14 (38%) женщин I группы и 16 (32%) женщин III группы головка плода была не плотно прижата ко входу в малый таз. У женщин II группы в 88 % случаев головка плода с началом родов была плотно прижата ко входу в малый таз (t=2.87, p<0,001), в IV группе – в 100% случаев.

Таблица. 3.13.

Прогностические признаки развития ДРД в латентную фазу I периода родов

Параметр	I группа N = 37		II группа N = 50		III группа N = 50		IV группа N = 50		p
	1		2		3		4		
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Повышение базального тонуса миометрия в латентную фазу I периода родов (свы-	12	32	2	$\overset{4}{t=3.48}$	15	30	0	0	$p^{1-2}<0,001$

ше 10 мм.рт.ст)									
Отсутствие прижатия или плотной фиксации предлежащей части к входу в малый таз	14	38	6	$\frac{12}{t=2.81}$	16	32	0	0	$p^{1-2}<0,001$

t – t-критерий Стьюдента при сравнении с I группой

3.3.8. Особенности сократительной активности матки

Нами были оценены сократительная активность матки с началом регулярной родовой деятельности (табл. 3.14.).

Так, у женщин I и III групп были сопоставимы такие параметры, как тонус матки вне схватки, продолжительность схватки, длительность систолы схватки. Аналогичные показатели были достоверно различными у женщин I группы в сравнении со II группой и IV группой.

Обращает внимание достоверное различие значений такого показателя, как сила схватки (амплитуда сокращения), которая у женщин I группы была достоверно меньше не только в сравнении с III и IV группами, но и со II.

Таблица. 3.14.

Параметры сократительной активности матки у женщин групп сравнения

Параметр (M±m)	I группа N = 37	II группа N = 50	III группа N = 50	IV группа N = 50	p
Тонус матки, мм.рт.ст	13,67±0,57	9,4±0,35	13,2±0,5	8,93±0,27 t=7.52	$p^{1-3}<0,001$ $p^{1-4}<0,001$
Продолжительность схватки, с	40,18±1,92	34, 23±1,56	40, 14±1,76	34, 09±1,11 t=2.75	$p^{1-3}<0,001$ $p^{1-4}<0,001$
Сила схватки (амплитуда сокращения, мм.рт.ст.)	26,07±0,69	33, 54±0,37 t=9.54	28,5±0,64 t=2.58	33, 61±0,42 t=9.33	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{1-4}<0,001$
Длительность систолы схватки,с	29,22±1,45	18, 71±1,48 t=5.07	25, 33±1,51	16, 26±1,25 t=6.77	$p^{1-3}<0,001$ $p^{1-4}<0,001$

t – t-критерий Стьюдента при сравнении с I группой

3.4. Особенности родоразрешения

3.4.1. Особенности обезболивания родов

При наличии предикторов развития ДРД всем женщинам в конце латентной фазы родов выполнялось обезболивание посредством длительной эпидуральной анестезии (ДЭА) (табл. 3.15.).

Во II группе ДЭА применялась достоверно реже, чем в I группе ($t=12.58$, $p<0,001$).

У женщин IV группы для эффективного обезболивания было достаточно психопрофилактики.

Таблица 3.15.

Метод обезболивания родов

Параметр	I группа N = 37		II группа N = 50		III группа N = 50		IV группа N = 50		p
	1		2		3		4		
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
ДЭА	37	100	12	24	50	100	0	0	p1-2<0,001

t – t-критерий Стьюдента при сравнении с I группой

3.4.2. Особенности методов родоразрешения

Учитывая наличие факторов риска по экстренному родоразрешению путем операции кесарева сечения у женщин I-III групп (наличие ГСД, ДРД, сочетания факторов), был оценен способ родоразрешения у женщин групп сравнения (табл. 3.16.). Оказалось, что у большинства женщин I-III групп, несмотря на ДРД в сочетании с ГСД или без него, родоразрешение произошло через естественные родовые пути. Женщины IV группы в абсолютном числе родили через естественные родовые пути.

При оценке причин родоразрешения путем операции кесарева сечения было установлено, что основными показаниями явились острая интранатальная гипоксия плода, прогрессирующая частичная краевая ПОНРП, отсутствие эффекта от лечения ДРД (табл. 3.17.). Отметим, что ПОНРП осложнила роды только у женщин I и III групп.

Таблица 3.16.

Способ родоразрешения

Параметр	<i>I группа</i> <i>N = 37</i>		<i>II группа</i> <i>N = 50</i>		<i>III группа</i> <i>N = 50</i>		<i>IV группа</i> <i>N = 50</i>		<i>p</i>
	1		2		3		4		
	<i>Абс. число</i>	%	<i>Абс. число</i>	%	<i>Абс. число</i>	%	<i>Абс. число</i>	%	
Роды через естественные родовые пути	31	84	46	92	42	84	50	100	p1-2>0,05; p1-3>0,05; p1-4>0,05
Кесарево сечение	6	16	4	8	8	16	нет		

Таблица. 3.17.

Показания к кесареву сечению

Параметр	<i>I группа</i> <i>N = 37</i>		<i>II группа</i> <i>N = 50</i>		<i>III группа</i> <i>N = 50</i>		<i>IV группа</i> <i>N = 50</i>		<i>p</i>
	1		2		3		4		
	<i>Абс. число</i>	<i>%</i>	<i>Абс. число</i>	<i>%</i>	<i>Абс. число</i>	<i>%</i>	<i>Абс. число</i>	<i>%</i>	
Острая интранатальная гипоксия плода	3	8	4	4	4	8	<i>нет</i>		p1-2>0,05; p1-3>0,05
ПОНРП	1	3	0	0	1	2			p1-2>0,05; p1-3>0,05
Отсутствие эффекта от лечения ДРД	2	5	<i>нет</i>		3	6			p1-2>0,05; p1-3>0,05

При консервативном родоразрешении нами была оценена продолжительность родов (табл.3.18.).

Несмотря на то, что длительность родов укладывалась в нормальные временные границы, наибольшая продолжительность родов была установлена у женщин I группы. Если различие в длительности родов у женщин I группы в сравнении с III и IV группами может быть объяснима ДРД, то достоверное различие в сравнении со II группой ($t=7.24$, $p<0,001$) требуют дополнительных размышлений.

Таблица 3.18

Длительность родов у обследованных женщин

Длительность, мин (М+м)	<i>I группа</i> <i>N = 31</i>	<i>II группа</i> <i>N = 46</i>	<i>III группа</i> <i>N = 42</i>	<i>IV группа</i> <i>N = 50</i>	<i>p</i>
	485,82±5,83	433,53±4,27 t=7.24	452,61±4,64 t=4.46	383,56±3,79 t=14.71	<i>p1-2<0,001;</i> <i>p1-3<0,001;p1-4<0,001</i>

t – t-критерий Стьюдента при сравнении с I группой

3.4.3. Особенности осложнений при родоразрешении

При оценке осложнений родов (табл. 3.19.) установлено, что только у женщин I-III групп в раннем послеродовом периоде были выявлены разрывы шейки матки не более I степени со сопоставимой частотой. Гипотоническое кровотечение осложнило роды только у женщин с ДРД.

Достоверного различия ни в частоте кровотечения (13% и 2% соответственно), ни в объеме кровопотери (860±90 мл и 900 мл соответственно), выявлено не было.

Таблица 3.19.

Осложнения в родах

Параметр	I группа N = 37		II группа N = 50		III группа N = 50		IV группа N = 50		p
	1		2		3		4		
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Акушерский травматизм <i>Разрыв ш/м</i>	6	16	2	4	5	10	0	0	p1-2>0,05; p1-3>0,05
Гипотоническое кровотечение	5	13	0	0	1	2	0	0	p1-3>0,05

3.5. Исходы родоразрешения для плода/ новорожденного

Оценка состояния новорожденного по шкале Аргар, произведенная как на 1-й, так и на 5-й минутах после рождения, у новорожденных от женщин I-III групп была сопоставима, и достоверно ниже, чем у новорожденных от женщин IV группы (табл. 3.20.).

Таблица 3.20.

Оценка новорожденного по шкале Apgar

Средний балл	<i>I группа</i> <i>N = 37</i>	<i>II группа</i> <i>N = 50</i>	<i>III группа</i> <i>N = 50</i>	<i>IV группа</i> <i>N = 50</i>	<i>p</i>
Через 1 мин	7,08±0,18	7,14±0,2	7,25±0,19	8,31±0,20 t=4.57	<i>p1-4<0,001</i>
Через 5 мин	7,26±0,19	7,3±0,18	7,55±0,2	9,09±0,25 t=5.83	<i>p1-4<0,001</i>

При оценке неонатологами состояния новорожденного на 1-е сутки жизни диабетическая фетопатия была подтверждена только у женщин с имеющимися УЗ-маркерами во время беременности, и ни в одном случае более.

Так же было установлено, что наименее благоприятный исход был у новорожденных от женщин I группы. Такие осложнения, как асфиксия при рождении, мекониальная аспирация были установлены только в I группе. Так же в I группе достоверно чаще выявлена неврологическая патология, средне-тяжелое состояние (табл. 3.21.).

Таблица 3.21.

Оценка новорожденного в 1-е сутки послеродового периода

Параметр	<i>I группа</i> <i>N = 37</i>		<i>II груп- на</i> <i>N = 50</i>		<i>III группа</i> <i>N = 50</i>		<i>IV группа</i> <i>N = 50</i>		<i>p</i>
	1		2		3		4		
	<i>Абс. число</i>	%	<i>Абс. число</i>	%	<i>Абс. число</i>	%	<i>Абс. число</i>	%	
Диабетическая фе- топатия	12	32	5 t=2.55	10	нет		нет		<i>p1- 2<0,001</i>
Состояние удовле- творительное	22	60	47 t=3.95	94	50 t=5.02	100	50	100	<i>p1- 2<0,001; p1- 4<0,001</i>
Состояние средней тяжести	10	27	3 t=2.62	6	нет		нет		<i>p1- 2<0,001</i>
Состояние тяжелое	5	12	нет		нет				
Неврологические нарушения (общий показатель)	37	100	21 t=8.31	42	13 t=11.93	26			<i>p1- 2<0,001 p1- 3<0,001</i>
Асфиксия при рож- дении	3	8	1	2	нет				
Мекониальная аспи- рация	1	3	нет		нет				

Таким образом, в ходе настоящего исследования было установлено, что у женщин с ГСД колебания гликемических показателей, сниженная адренореактивность (повышенный показатель β -АРМ) и нарушение маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики при беременности, диагностированные в интервале 72 ч перед родоразрешением, инсулинотерапия, наличие ДФ, особенности сократительной активности миометрия с началом регулярной родовой деятельности ассоциированы с риском развития ДРД.

В следующей главе будет проведен анализ полученных результатов, поиск клинических параллелей в различных методах обследований женщины, определена их значимость в прогнозировании ДРД.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании анализа 41592 историй родов женщин, родоразрешенных в Перинатальном центре ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар) за 5-летний интервал (2010 – 2014 гг.) было установлено, что у 1269 женщин (3%) был установлен диагноз сахарного диабета. Доля ГСД в 2010-2014 гг. составила 76% от общего числа женщин с сахарным диабетом. Необходимо отметить, что в 2014 году был выявлен значительный рост частоты ГСД до 85,6% vs. 72,65% в 2013 году ($t=3,85$; $p<0,001$).

Иная ситуация прослеживалась с частотой ДРД за указанный период. При увеличившемся общем числе родов ($y=42,9x + 8189,7$; $R^2=0,1051$) частота родов с ДРД значительно уменьшилась с 1,56% в 2010 г. до 0,44% в 2014 г. ($y=-21,9x + 138,1$; $R^2=0,9314$) (рис. 4.1., табл. 4.1.).

При анализе родов, осложнившихся ДРД, выяснилось, что за указанный период отмечено снижение частоты родов через естественные родовые пути ($y=-17,9x + 98,9$; $R^2=0,9253$), и соответственно, увеличение путем операции кесарева сечения.

Частота интранатальной гипоксии плода значительно уменьшилась, и в 2013 и 2014 годах средне-тяжелой интранатальной гипоксии плода, обусловленной ДРД, не было.

Обращает внимание преобладание у женщин с ДРД первых родов, доля которых составляет 88% (от 81% до 98%).

Несмотря на предстоящие первые роды, у 90,2% (от 81% до 100%) женщин имелась экстрагенитальная патология.

Обезболивание родов осуществлялось у 95,8% (от 94% до 98%) женщин путём ДЭА.

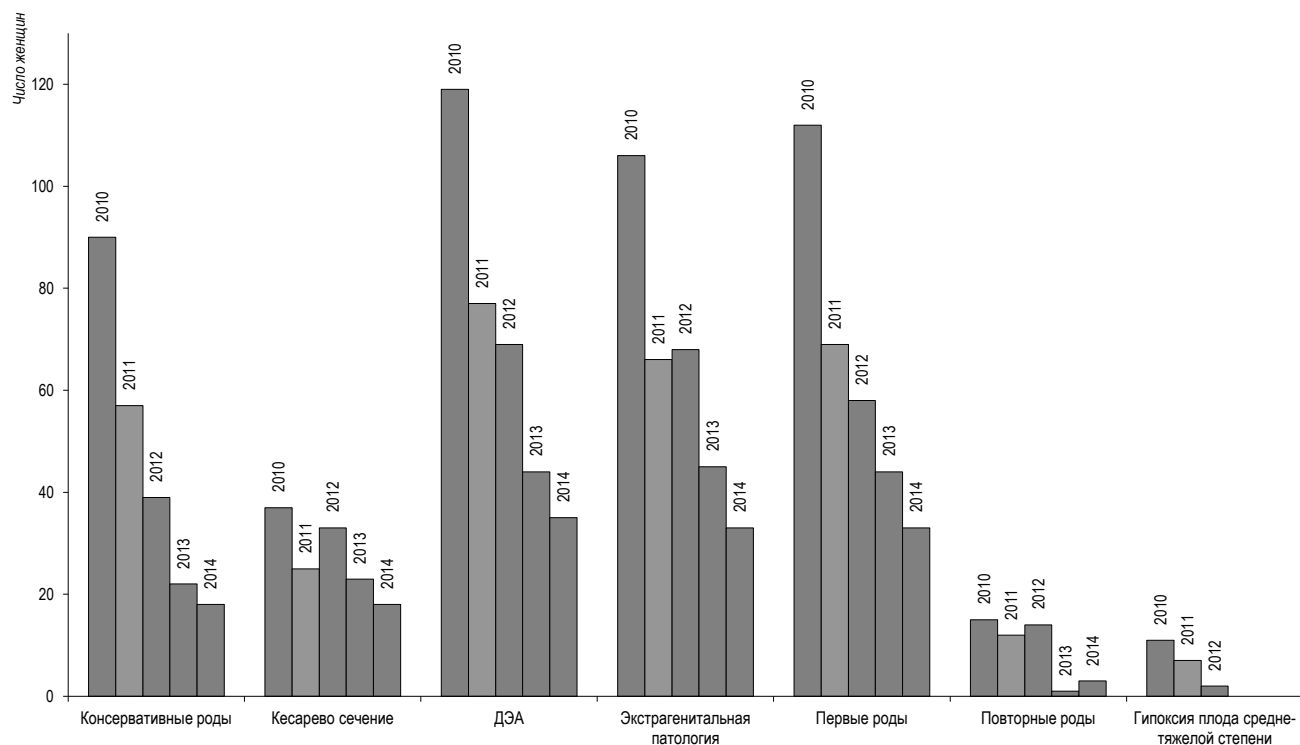


Рис. 4.1. Особенности родов при ДРД

Таблица 4.1.

**Частота и особенности родов, осложнившихся ДРД за период 2010-2014 гг.
в Перинатальном Центре ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2»
Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар)**

Параметр	Годы									
	2010 n=127		2011 n=82		2012 n=72		2013 n=45		2014 n=36	
	Абс число	%	Абс число	%	Абс число	%	Абс число	%	Абс число	%
Кесарево сечение	37	28	25	30	33	46	23	51	18	50
Роды	90	72	57	70	39	54	22	49	18	50
Интранатальной гипоксии плода нет	116	91	75	92	70	97	45	100	36	100
Интранатальная гипоксия плода средней степени	7	6	3	4	нет					
Интранатальная гипоксия плода тяжелая	4	3	4	5	2	3	нет			
Интранатальная гибель плода	2	2	нет							
Экстрагенитальная патология	106	84	66	81	68	94	45	100	33	92
ДЭА	119	94	77	94	69	96	44	98	35	97

Первые роды	112	88	69	84	58	81	44	98	33	92
Повторные роды	15	12	12	15	14	19	1	2	3	8

При анализе особенностей экстрагенитального, наследственного и гинекологического анамнеза установить факторы достоверного прогноза ДРД не представилось возможным, так как клинические группы формировались по принципу «случай-контроль». В I клиническую группу включались женщины – «случай», и соответственно их особенностям - во II группу подбирались женщины-«контроль» с ГСД и без ДРД и в III группу женщины-«контроль» с ДРД и без ГСД.

При анализе акушерского анамнеза выяснилось, что у большинства женщин всех клинических групп прегравидарная подготовка у 74-86% не проводилась, несмотря на то, что настоящая беременность не была первой. Самопроизвольный аборт, непрогрессирующая беременность были выявлены только у женщин с ГСД.

При анализе *гинекологического анамнеза* было выявлено, что при наличии СПКЯ у женщин I-III групп только у женщин с ГСД беременность наступила на фоне приёма метформина.

При анализе *особенностей течения настоящей беременности* выяснилось, что только у женщин с ГСД в 9 (10,3%) случаев впервые в настоящую беременность был выявлен субклинический гипотиреоз в сроке беременности $8,82 \pm 0,53$ недель, кроме этого, у 15 (17,2%) женщин имело место ожирение III степени. Отметим, что субклинический гипотиреоз у женщин с ГСД и развившейся ДРД был выявлен не достоверно чаще, чем при отсутствии ДРД (14% vs. 8%): $RR=1.689 \pm 0.635$ [95% ДИ (CI) 0.487-5.862], $NNT=18.137$, низкая чувствительность ($Se=0.556$) и низкая специфичность ($Sp=0.590$); χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса=0.229 ($p>0,05$), критерии ϕ , V Крамера и К Чупрова =0.090 (несущественная сила связи), коэффициент сопряженности Пирсона (C)=0.089 (несущественная сила связи), нормированное значение коэффициента Пирсона (C')=0.126 (слабая сила связи).

Хроническая плацентарная недостаточность осложняла течение беременности у большинства женщин I-III групп ($p < 0,001$). Наличие хронической плацентарной недостаточности у женщин с ГСД может быть объяснимо нарушениями углеводного обмена в организме женщины, метаболическими расстройствами, возможным нарушением микроциркуляторного кровотока в зоне плацентарной площадки и т.д. Наличие хронической плацентарной недостаточности в III группе у 41 (82%) женщин vs. 11 (22%) женщин в группе контроля ($p < 0,001$) заставляет нас предположить, что процессы, нарушающие маточно-плацентарное кровообращение во время беременности, вероятно, имеют сходный генез с процессами, регулирующими тонус миометрия, его реактивность на утеротонические вещества и пр. В настоящем исследовании углубленное изучение данного вопроса было за рамками поставленной цели. Мы планируем продолжить научный поиск в дальнейшем. Таким образом, наличие хронической плацентарной недостаточности во время беременности ассоциировано с риском ДРД.

Для женщин с ГСД и ДРД в отличие от женщин с ДРД без ГСД плацентарная недостаточность при беременности была абсолютным критерием течения настоящей беременности: $RR = 1.220 \pm 0.066$ [95% ДИ (CI) 1.071-1.389], $NNT = 5.556$, низкая чувствительность ($Se = 0.474$) и высокая специфичность ($Sp = 1.000$); χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса = 5.614 ($p < 0,05$), критерии ϕ , V Крамера и K Чупрова = 0.292 (средняя сила связи), коэффициент сопряженности Пирсона (C) = 0.280 (средняя сила связи), нормированное значение коэффициента Пирсона (C') = 0.397 (средняя сила связи).

У женщин с ДРД хроническая плацентарная недостаточность осложняла беременность значительно чаще, чем у женщин с физиологическими родами: $RR = 3.727 \pm 0.274$ [95% ДИ (CI) 2.177-6.382], $NNT = 1.667$, высокая чувствительность ($Se = 0.788$) и высокая специфичность ($Sp = 0.813$); χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса = 33.694 ($p < 0,01$), критерии ϕ , V Крамера и K Чупрова = 0.6 (сильная сила связи), коэффициент сопряженности Пирсона (C) = 0.515 (относительно

сильная сила связи), нормированное значение коэффициента Пирсона (C')=0.728 (сильная сила связи).

Количество *околоплодных вод* является известным фактором риска по нарушению сократительной активности матки в родах и послеродовом периоде. Многоводие при сахарном диабете является признаком диабетической фетопатии ожидаемо. Многоводие у 18 (49%) женщин I группы и 14 (28%) женщин II группы было прогнозируемо. Однако диабетическая фетопатия была выявлена только у 12 (32%) женщин I группы и 5 (10%) женщин II группы. Так же у женщин I группы при многоводии ИАЖ был достоверно выше, чем во II группе ($p<0,001$). Более того, у женщин I группы в III триместре беременности даже при отсутствии многоводия ИАЖ был достоверно выше, чем у женщин II, III и контрольной групп: $16,21\pm0,38$ см vs. $13,75\pm0,26$ см ($p<0,001$) во II группе, $12,53\pm0,31$ см ($p<0,001$) в III группе и $12,25\pm0,42$ см ($p<0,001$) в IV группе. Таким образом, можно предположить, что многоводие с ИАЖ $28,38\pm0,65$ см и ИАЖ $16,21\pm0,38$ см ассоциированы с повышенным риском ДРД: $OR=2.436\pm0.455$ [95% ДИ (CI) 0.998-5.948]; $RR=1.737\pm 0.283$ [95% ДИ (CI) 0.998-3.024]; $NNT=4.843$, средняя чувствительность ($Se=0.563$) и средняя специфичность ($Sp=0.655$); критерий хи-квадрат с поправкой на правдоподобие 3.893 ($p<0,05$), критерии оценки силы связи ϕ , V Крамера и К Чупрова -0.212 (средняя сила связи); коэффициент сопряженности Пирсона (C)=0.207 (средняя сила связи).

При анализе *динамики прибавки массы тела* до 20 недель беременности, не связанной с преэклампсией, выяснилось, что у женщин I группы быстрая прибавка массы была достоверно выше не только, чем у женщин III группы ($p<0,001$), но и у женщин II группы ($p<0,001$). Патологический рост массы тела при беременности является маркером метаболических нарушений в организме беременной женщины, обусловленных длительной гипергликемией, инсулинорезистентностью, нарушением жирового и липидного обменов, в дальнейшем диагностированных как ГСД. В настоящем исследовании мы можем предположить, что быстрая прибавка массы тела до 20 недель беременности ассоцииро-

вана с ГСД и обусловленным им риском ДРД: $RR=1.111\pm0.04795\%$ [ДИ (95% (CI) 1.013-1.219]; $NNT=10.000$; чувствительность (Se)=0.451, специфичность (Sp)=1.000; Критерий χ -квадрат=3.926 ($p<0,05$), критерии оценки силы связи ϕ , V Крамера и К Чупрова=0.212 (средняя сила связи); коэффициент сопряженности Пирсона (C)=0.208 (средняя сила связи), нормированное значение коэффициента Пирсона (C')=0.294 (средняя сила связи).

При ДРД у женщин с ГСД быстрая прибавка массы тела до 20 недель являлась достоверно чаще, чем без ГСД: $RR=12.500\pm0.480$ [95% (CI) 4.883-31.999]; $NNT=1.087$; чувствительность (Se)=0.902; специфичность (Sp)=1.000; критерий χ -квадрат=72.231 ($p<0,01$), χ -квадрат с поправкой Йейтса=68.586 ($p<0,01$); критерии оценки силы связи ϕ , V Крамера и К Чупрова=0.674 (сильная сила связи), нормированное значение коэффициента Пирсона (C')=0.952 (очень сильная сила связи).

При анализе особенностей *клинического течения ГСД* выяснилось, что женщинам I первой группы достоверно чаще потребовалось назначение инсулинотерапии, чем во II группе: 10 (27%) vs. 8 (16%) женщинам ($p<0,001$). Так же обращает внимание достоверно большее число женщин с ДФ у женщин I групп: 12 (32%) vs. 5 (10%) ($p<0,01$). Масса плодов при этом составила $3650,12\pm186,07$ г (3440-3920 г) при средней массе плодов без ДФ $3609,22\pm503,89$ г (3200-3720г, $p>0,05$). Необходимость применения инсулинотерапии свидетельствует о более сложных, неконтролируемых полностью организмом метаболических нарушениях, обусловленных сахарным диабетом. Развитие ДФ отражает выраженность и длительность подобных нарушений, несмотря на применение инсулинотерапии. Таким образом, мы можем предположить, что применение инсулинотерапии и ДФ даже при отсутствии крупного плода могут рассматриваться как самостоятельный фактор риска ДРД. *При инсулинотерапии* $OR=1.944\pm0.535$ [95% ДИ (CI) 0.682-5.545]; $RR=1.420\pm0.259$ [95% ДИ (CI) 0.855-2.358]; $NNT= 6.088$, Чувствительность (Se)=0.270; Специфичность (Sp)=0.840. Однако, критерий χ -квадрат с поправкой Йейтса 0.975 ($p>0,05$), критерии оценки силы связи ϕ , V Крамера и К Чупрова = 0.135 (слабая

сила связи); коэффициент сопряженности Пирсона (C)= 0.133 (слабая сила связи). При *диабетической фетопатии* OR=4.320±0.588 [95% ДИ (CI) 1.365-13.673]; RR=1.976±0.224 [95% ДИ (CI) 1.274-3.067]; NNT= 2.867, Чувствительность (Se)=0.324; Специфичность (Sp)=0.9. Критерий χ -квадрат с поправкой Йейтса 5.454 ($p<0,05$), критерии оценки силы связи ϕ , V Крамера и К Чупрова = 0.280 (средняя сила связи); коэффициент сопряженности Пирсона (C)= 0.133 (средняя сила связи).

При анализе *биологической «зрелости» шейки матки* было установлено, что наименее «зрелая» шейка матки была характерна для женщин с ДРД, независимо от наличия или отсутствия ГСД: 7,58±0,25 баллов при ГСД и 7,47±0,22 баллов при его отсутствии ($p<0,001$). При планировании исследования нами предполагалось, что наличие ДФ, отсутствие полной компенсации гликемических нарушений, хроническая плацентарная недостаточность, как при преэклампсии, будут способствовать снижению толерантности организма женщины к плоду и более раннему запуску родовой деятельности. Действительно же оказалось, что у женщин с ГСД без ДРД (II группа) степень «зрелости» шейки матки была достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы: 9,66±0,28 vs. 11,03±0,18 ($t=4.12$, $p<0,001$).

Таким образом, для женщин с ГСД за 72 ч до развития регулярной родовой деятельности характерна достоверно менее «зрелая» шейка матки, чем у женщин с физиологическим течением беременности ($t=4.12$, $p<0,001$). Степень «зрелости» шейки матки 7,47±0,22 (менее 8) баллов по шкале Е.Н. Bishop являются факторами риска ДРД независимо от ГСД.

При *анализе особенностей гликемических* показателей в течение 72 ч до начала родов у женщин с ГСД достоверных отличий не выявлено (рис. 4.2.). Динамическая оценка гликемии с началом родовой деятельности при наличии ДРД установила достоверно более высокий показатель в сравнении с нормальным течением родов: 5,4±0,14 ммоль/л vs. 4,72±0,15 ммоль/л ($p<0,001$). Так же для женщин с ГСД и ДРД было характерно с прогрессом родов достоверное

увеличение уровня глюкозы крови с $4,72 \pm 0,25$ ммоль/л до $5,4 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,001$), требующее в ряде случаев дополнительной инсулинотерапии.

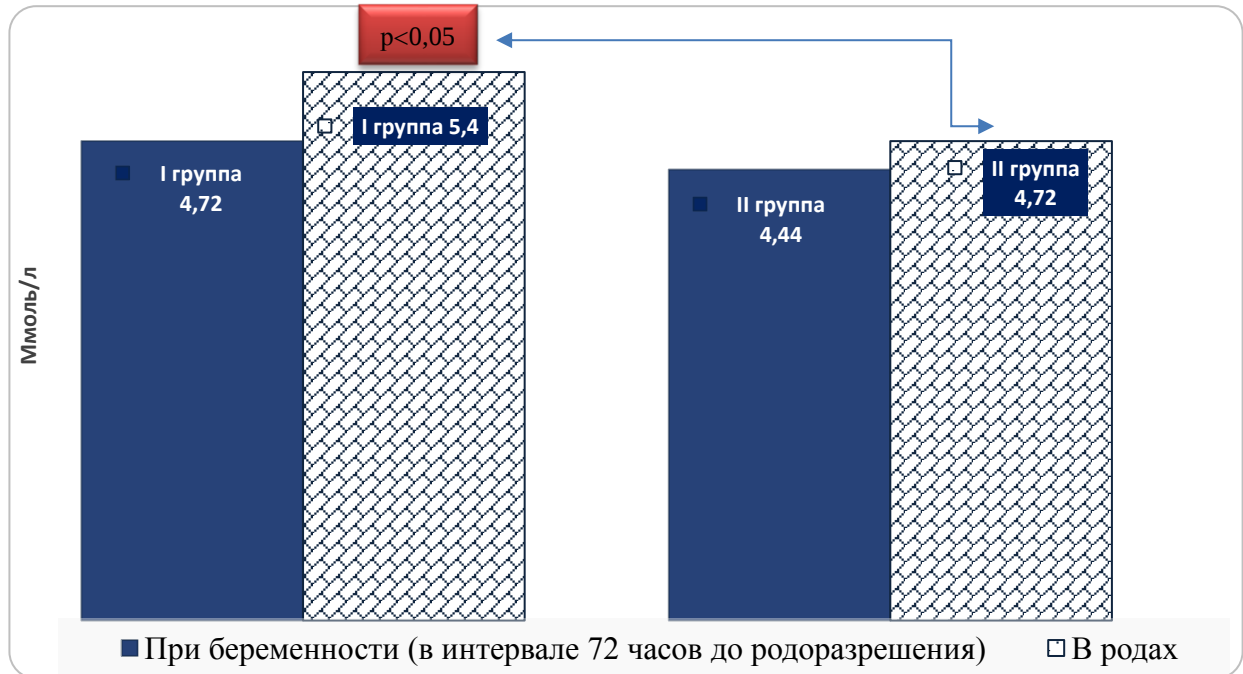


Рисунок 4.2. Сравнительные показатели уровня гликемии в интервале 72 ч до родов и с их началом у женщин групп сравнения

При анализе *особенностей адренореактивности, определенной* в интервале 72 ч до начала родов (рис. 4.3.), выяснилось, что у женщин с ДРД величина показателя β -АРМ была достоверно выше: $73,5 \pm 6,65\%$ (у.е.) при наличии ГСД и $59,5 \pm 2,01\%$ без него vs. $48,5 \pm 3,21\%$ у женщин с ГСД без ДРД и $40,87 \pm 4,38\%$ в группе контроля ($p < 0,001$). Принципиальной находкой настоящего исследования было достоверно более высокое значение β -АРМ у женщин с последующим развитием ДРД и ГСД ($73,5 \pm 6,65\%$), чем у женщин с ДРД и без ГСД ($59,5 \pm 2,01$, $p < 0,01$).

Следовательно, показатели β -АРМ $59,5 \pm 2,01\%$ и выше являются фактором прогноза ДРД. Для женщин с ГСД и ДРД характерны наиболее высокие показатели β -АРМ - $73,5 \pm 6,65\%$.

Показатели β -АРМ в интервале 72 ч до родов, %

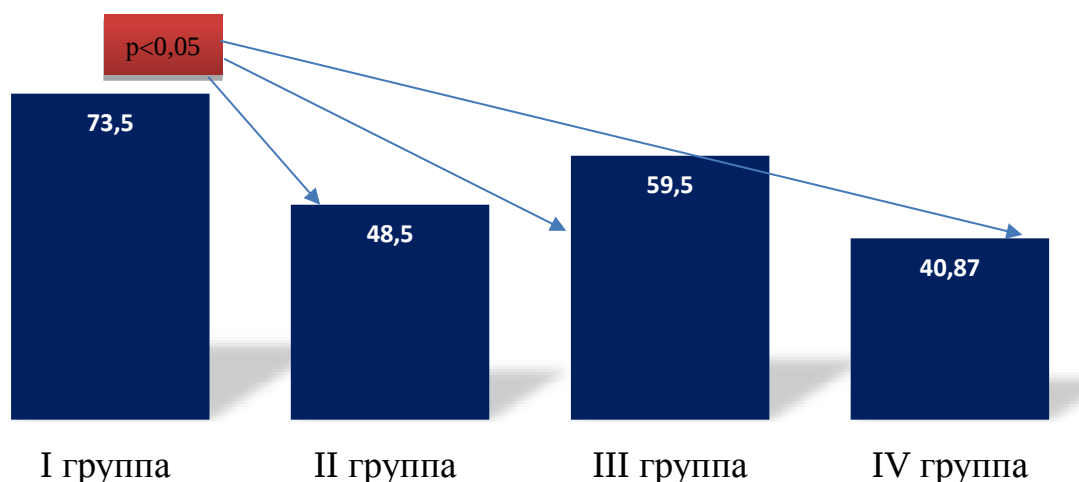


Рисунок 4.3. Сравнительные показатели β -АРМ в интервале 72 ч до родов у женщин групп сравнения

При анализе особенностей кардиотокограммы, определенной в интервале 72 ч до начала родов (рис. 4.4.), было установлено, что у женщин с нефизиологическим течением беременности и родов (I-III группы) достоверных отличий по балльной оценке Фишера не было установлено: $6,95 \pm 0,34$; $7,84 \pm 0,33$; $7,11 \pm 0,31$ vs. $8,11 \pm 0,26$ в группе контроля. Однако, у женщин с ГСД с ДРД, внутриутробное функциональное состояние плода было достоверно хуже, чем в группе контроля: $6,95 \pm 0,34$ vs. $8,11 \pm 0,26$ ($t=2.71$, $p<0,01$).

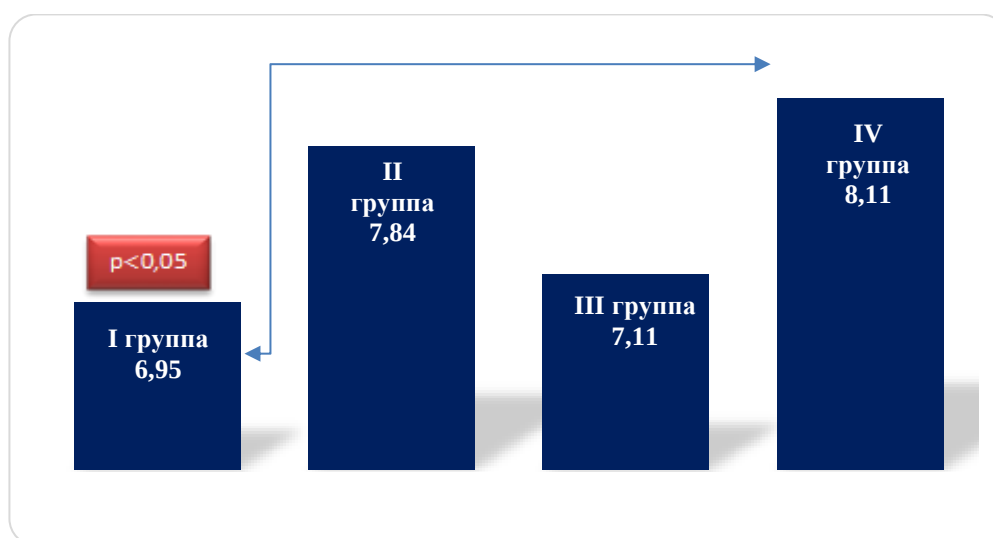


Рисунок 4.4. Сравнительные показатели КТГ в интервале 72 ч до родов у женщин групп сравнения

При анализе *особенностей маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики*, определенной в интервале 72 ч до начала родов (рис. 4.5., 4.6.), было установлено, что для женщин с последующим развитием ДРД характерно достоверно более высокое значение СДО в маточных артериях: $2,5 \pm 0,09$ у.е. при ГСД и $2,31 \pm 0,09$ у.е. при его отсутствии, чем у женщин без ДРД: $1,9 \pm 0,08$ у.е. при ГСД ($p < 0,001$) и $1,8 \pm 0,07$ у.е. в группе контроля ($p < 0,001$).

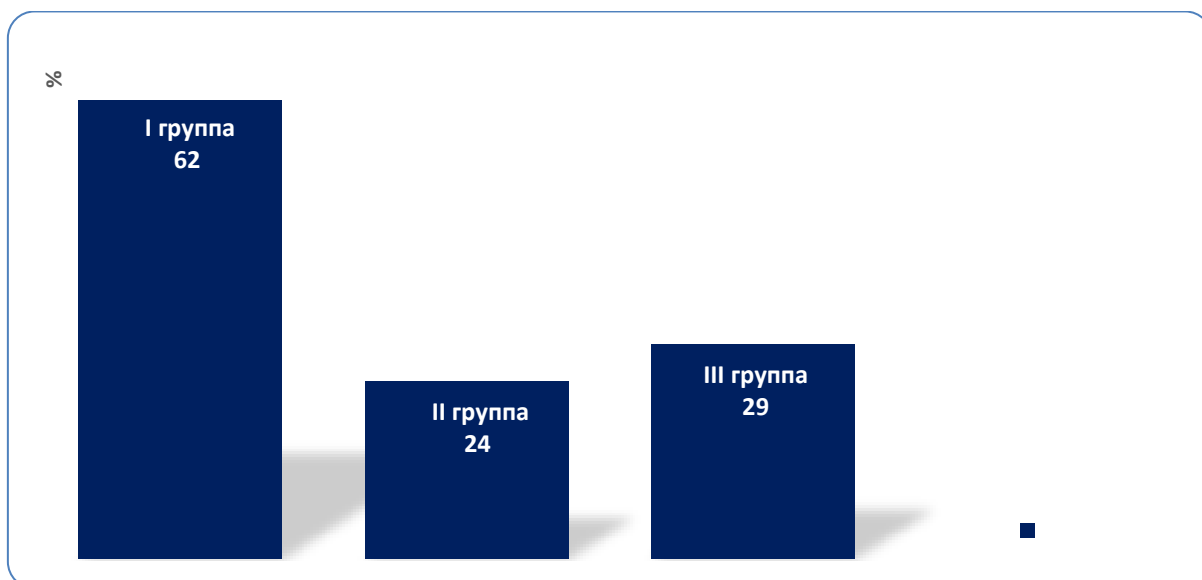


Рисунок 4.5. Количество женщин с нарушением гемодинамики ММПК (%)



Рисунок 4.6. Сравнительные среднего показателя СДО в маточных артериях (у.е.) в интервале 72 ч до родов у женщин групп сравнения.

Таким образом, установлено, что для прогнозирования ДРД характерно повышение СДО в маточных артериях до $2,31 \pm 0,09$ у.е. в интервале 72 ч до начала родов.

Нарушение маточно-плацентарной гемодинамики было выявлено только у женщин I-III групп (в 62%, 24% и 29% соответственно).

На основании анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев было установлено, что для женщин с ГСД нарушение маточно-плацентарной гемодинамики в интервале 72 ч до начала родов является фактором риска ДРД: критерий χ -квадрат с поправкой Йейтса 3.048 ($p > 0,05$), критерий χ -квадрат с поправкой на правдоподобие 4.346 ($p < 0,05$); критерии оценки силы связи ϕ , V Крамера и К Чупрова = 0.320 (средняя сила связи); коэффициент сопряженности Пирсона (C)=0.305 (средняя сила связи), нормированное значение коэффициента Пирсона (C')=0.431 (относительно сильная сила связи). Помимо этого, OR= 5.370 ± 0.824 [95% ДИ (CI) 1.068-27.001]; RR= 2.639 ± 0.400 [95% ДИ (CI) 1.205-5.777], NNT=2.576, низкая чувствительность (Se=0.357) и высокая специфичность (Sp=0.906).

В настоящем исследовании так же было установлено, что у женщин с ГСД при последующем развитии ДРД в интервале 72 ч до начала родов нарушение маточно-плацентарной гемодинамики выявляется достоверно чаще, чем при ДРД и его отсутствии: OR= 4.167 ± 0.940 [95% ДИ (CI) 0.660-26.291]; RR= 2.188 ± 0.504 [95% ДИ (CI) 0.815-55.869]; NNT=2.947; относительно низкая чувствительность (Se=0.556) и средне высокая специфичность (Sp=0.769). Критерий χ -квадрат с поправкой Йейтса 1.224 ($p > 0,05$), критерий χ -квадрат с поправкой на правдоподобие 2.431 ($p < 0,05$); критерии оценки силы связи ϕ , V Крамера и К Чупрова = 0.332 (средняя сила связи); коэффициент сопряженности Пирсона (C)= 0.315 (средняя сила связи), нормированное значение коэффициента Пирсона (C')= 0.446 (относительно сильная сила связи).

При анализе *особенностей сократительной активности миометрия* с началом родов выяснилось, что для женщин с ДРД (I и III группа) было харак-

терно повышение базального тонуса свыше 10 мм.рт.ст. ($p < 0,001$), отсутствие плотного прижатия предлежащей части плода (головки) ко входу в малый таз ($p < 0,001$). Аналогичного межгруппового различия у женщин с ГСД не было. Таким образом, повышение базального тонуса миометрия и отсутствие плотного прижатия головки плода к входу в малый таз являются факторами риска ДРД, независимо от ГСД. Для *базального тонуса миометрия* $OR = 11.520 \pm 0.803$ [95% ДИ (CI) 2.389-55.544]; $RR = 2.503 \pm 0.195$; [95% ДИ (CI) 1.706-3.671]; $NNT = 1.943$; чувствительность (Se) = 0.324; специфичность (Sp) = 0.960. Критерий χ -квадрат с поправкой Йейтса 10.713 ($p < 0,01$), критерии оценки силы связи ϕ , V Крамера и К Чупрова = 0.382 (средняя сила связи); коэффициент сопряженности Пирсона (C) = 0.357 (средняя сила связи), нормированное значение коэффициента Пирсона (C') = 0.505 (относительно сильная сила связи). Для *отсутствия прижатия головки ко входу в малый таз* $OR = 4.464 \pm 0.552$ [95% ДИ (CI) 1.514-13.160]; $RR = 2.039 \pm 0.224$ [95% ДИ (CI) 1.316-3.160]; $NNT = 2.803$; чувствительность (Se) = 0.378; специфичность (Sp) = 0.880; критерий χ -квадрат с поправкой Йейтса 6.626 ($p < 0,05$), критерии оценки силы связи ϕ , V Крамера и К Чупрова = 0.304 (средняя сила связи); коэффициент сопряженности Пирсона (C) = 0.290 (средняя сила связи), нормированное значение коэффициента Пирсона (C') = 0.5411 (относительно сильная сила связи).

При анализе *особенностей сократительной активности матки* было установлено, что у женщин с ДРД (I и III группы), независимо от наличия или отсутствия ГСД, тонус матки вне схватки, продолжительность схватки, длительность систолы схватки были сопоставимы.

В настоящем исследовании было установлено достоверное различие в значениях *силы схватки*, которая при наличии ДРД и ГСД составляла $26,07 \pm 0,69$ мм.рт.ст., что было достоверно меньше, чем у женщин без ДРД (II и IV групп - $33,54 \pm 0,37$ мм.рт.ст. и $33,61 \pm 0,42$ мм.рт.ст. соответственно ($p < 0,001$), и чем у женщин с ДРД, но без ГСД (III) группы - $28,5 \pm 0,64$ мм.рт.ст., $p < 0,001$).

Таким образом, показатель силы схватки $26,07 \pm 0,69$ мм.рт.ст. в латентную фазу I периода родов при наличии ГСД ассоциирован с риском ДРД.

При анализе особенностей методов родоразрешения установлено, что, несмотря на наличие ДРД, ГСД и их сочетания, 86,7% (119 из 137 женщин I-III групп) пациенток были родоразрешены через естественные родовые пути.

Показаниями для родоразрешения путем операции кесарева сечения явились острая интранатальная гипоксия плода у женщин I-III групп с сопоставимой частотой (8%, 4% и 8% соответственно), прогрессирующая частичная краевая ПОНРП только у женщин с ДРД (3% и 2% соответственно) и отсутствие эффекта от лечения ДРД в 5% и 6% соответственно (рис. 4.7.). Данный результат позволяет заключить, что мониторинг гликемии у женщин с ГСД, сократительной активности матки и кардиотокографии плода, своевременная диагностика и лечение (ДЭА) дискоординированной родовой деятельности у 84% женщин позволили избежать осложнений родов, требующих экстренного оперативного родоразрешения. Таким образом, в настоящем исследовании у женщин основных групп необходимость в родоразрешении путем кесарева сечения была значительно меньше, чем при ДРД в целом за период 2010-2014 годы. Однако следует учитывать, что в соответствии с критериями исключения из исследования данный результат обусловлен отсутствием тяжелой экстрагениальной патологии, акушерских осложнений, аномалий расположения плода и т.д., что в свою очередь обосновывают более высокую вероятность родоразрешения оперативным путем.

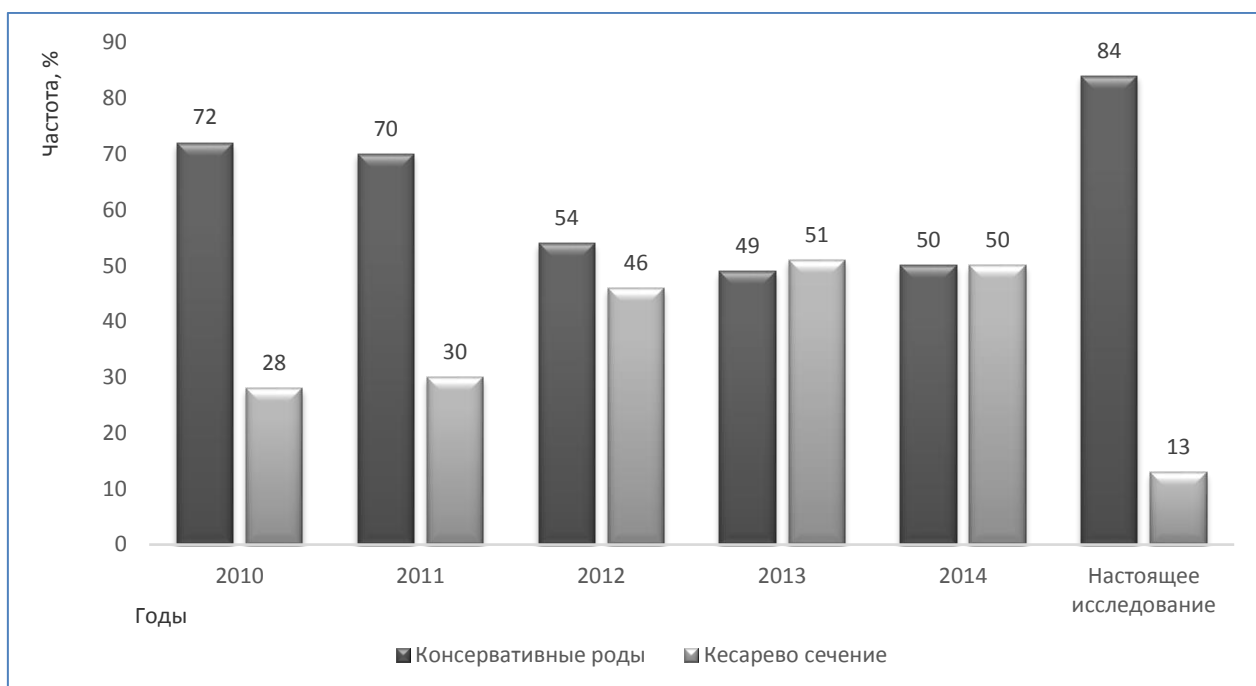


Рисунок 4.7. Сравнение частоты консервативного и оперативного родоразрешения при ДРД в ПЦ за период 2010-2014 гг. ГБУЗ «ККБ №2» и при настоящем исследовании

Продолжительность родов так же у женщин всех групп была нормальной. Однако, ДРД у женщин с ГСД была ассоциирована с наибольшей длительностью родов: $485,82 \pm 5,83$ мин в сравнении с аналогичным показателем при отсутствии ДРД и ГСД $433,53 \pm 4,27$ мин ($p < 0,001$), при ДРД и отсутствии ГСД $452,61 \pm 4,64$ ($p < 0,001$).

Таким образом, при ДРД ГСД способствует большей продолжительности родов. У женщин с ГСД продолжительность родов при ДРД значительно больше.

В настоящем исследовании установлено, что основным серьёзным осложнением послеродового периода явилось гипотоническое кровотечение только у женщин с ДРД, независимо от наличия ГСД: только в 5 (13%) и 1 (2%) случаев. На основании анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев было установлено, что ГСД в сочетании с ДРД ассоциирован с риском развития гипотонического кровотечения: критерий χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса = 2.780 ($p > 0,05$), критерий χ^2 -квадрат с поправкой на правдоподобие = 4.556 ($p < 0,05$), критерии оценки силы связи

ф, V Крамера и К Чупрова=0. 0.225 (средняя сила связи); коэффициент сопряженности Пирсона (C)=0.219 (средняя сила связи), нормированное значение коэффициента Пирсона (C')= 0.310 (средняя сила связи).

Для окончательной оценки исходов родов, обсуждения правильности выбранного метода родоразрешения, своевременности кесарева сечения был проведен анализ состояния новорожденного по шкале Apgar, произведенная как на 1-й, так и на 5-й минутах после рождения. Несмотря на наличие ДРД и ГСД, их сочетания, таких осложнений родов, как ПОНРП, острая интранатальная гипоксия плода, общая оценка состояния новорожденного на 1-й, так и на 5-й минутах после рождения в I-III группах была сопоставима, но достоверно ниже, чем в IV группе ($p<0,001$). В настоящем исследовании крайне сложно интерпретировать данный результат, так как состояние новорожденного зависит не только от функционального состояния плодово-плацентарного комплекса во время беременности и родов, уровня гликемии и диабетических метаболических нарушений при беременности и в родах, сократительной активности матки, осложнений родов (острая кровопотеря и гипоксия при ПОНРП), применения ДЭА, наличия диабетической фетопатии и прочее, но и от адаптационных способностей плода и новорожденного. В рамках настоящего исследования и специальности можно заключить, что прогнозирование и своевременная диагностика патологии родового процесса и интранатальной гипоксии позволяют предотвратить в большинстве случаев тяжелые осложнения, неблагоприятный исход родов для новорожденного.

Однако анализ состояния новорожденного на 1-е сутки после родов позволил установить, что сочетание ГСД с ДРД ассоциировано с более неблагоприятным прогнозом для новорожденного, чем при ГСД без ДРД и тем более при ДРД без ГСД. Только при сочетании ГСД и ДРД, несмотря на экстренное родоразрешение путём операции кесарева сечения, роды осложнились асфиксией при рождении и мекониальной аспирацией у новорожденных, достоверно чаще была выявлена неврологическая патология новорожденного в целом, средне-тяжелой степени тяжести в том числе.

Применяя анализ четырехпольных таблиц было установлено, что ДРД при ГСД достоверно чаще ассоциирована с неврологическими нарушениями у новорожденного: критерий χ^2 -квадрат с поправкой Йейтса=44.662 ($p<0,01$), критерии оценки силы связи ϕ , V Крамера и К Чупрова=0.740 (сильная сила связи); коэффициент сопряженности Пирсона (C)= 0.595 (относительно сильная сила связи), нормированное значение коэффициента Пирсона (C')=0.841 (очень сильная сила связи).

В настоящее исследование согласно критериям исключения не были включены женщины с известными факторами риска по ДРД, с конкурентными факторами риска по нарушению созревания шейки матки, аномалиям сократительной активности матки (глава II). Были сформированы 2 группы женщин с развившейся дискоординацией родовой деятельности.

На основании настоящего исследования впервые были установлены факторы прогноза ДРД при ГСД; характерные отличительные особенности ДРД при ГСД:

- ожирение III степени было выявлено у 17,2% женщин;
- у абсолютного числа женщин выявлена при беременности плацентарная недостаточность;
- инсулинотерапия и ДФ при отсутствии крупного плода;
- степень «зрелости» шейки матки достоверно меньше, чем у женщин с физиологическим течением беременности;
- β -АРМ - $73,5 \pm 6,65\%$ и выше при беременности в интервале времени 72 ч до родов;
- оценка КТГ плода по шкале Фишера $6,95 \pm 0,34$ в интервале времени 72 ч до родов ($p<0,01$);
- повышение значений СДО в маточных артериях до $2,5 \pm 0,09$ у.е. ($p<0,001$) в интервале времени 72 ч до родов;

- установлено наименьшее значение силы схватки ($26,07 \pm 0,69$ мм.рт.ст.) с началом родов;
- увеличение уровня гликемии на 16% и более от исходных (с началом родов значений) с прогрессом родов, требующих дополнительной инсулинотерапии;
- наибольшая длительность родов;
- у новорожденного в 1-е сутки жизни риск неврологических нарушений.

Независимыми от ГСД факторами риска ДРД являются:

- повышение базального тонуса миометрия и отсутствие плотного прижатия головки плода к входу в малый таз;
- β -АРМ $59,5 \pm 2,01\%$ и выше в интервале времени 72 ч до родов;
- повышение СДО в маточных артериях до $2,31 \pm 0,09$ у.е. в интервале времени 72 ч до родов.
- риск развития гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде;

В следующей главе нами будет проведено сравнение полученных результатов с имеющимися в отечественной и зарубежной научных медицинских базах.

ГЛАВА V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования было проведено проспективное нерандомизированное контролируемое открытое обследование 87 женщин с ГСД. Для отбора женщин в клинические группы был проведен анализ 41592 родов, выделены 1269 женщин с сахарным диабетом, 968 из которых страдали ГСД. Согласно критериям включения и исключения (см. главу II) в исследование были включены 87 женщин с ГСД, у 37 из которых роды осложнились дискоординацией родовой деятельности (I группа) и у 50 женщин дискоординации родовой деятельности не было (II группа). Группу сравнения составили 50 женщин с дискоординацией родовой деятельности, но без ГСД (III группа), контрольную группу - 50 женщин с физиологическим течением беременности и родов. Общими критериями включения для всех женщин были: предстоящие первые роды, спонтанное начало родовой деятельности в течение 72 ч от времени включения в исследование, одноплодная беременность, затылочное предлежание плода. Из исследования исключались женщины с акушерской или экстрагенитальной патологией средне-тяжелой степени, декомпенсированной плацентарной недостаточностью в антенатальном периоде; имеющие заведомо значимые факторы риска развития ДРД.

Средний возраст женщин групп сравнения составил $27,1 \pm 5,1$ лет, ГСД впервые выявлен в сроке беременности $26,77 \pm 0,93$ недель.

Использовались такие методы исследования как общеклиническое обследование, объективная и субъективная оценка сократительной активности миометрии, которая основывалась на данных наружной одноканальной гистерографии; оценка биологической «зрелости» шейки матки при доношенном сроке беременности по шкале Е.Н. Bishop; оценка функционального состояния плода и маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики, кардиотокография с интерпретацией результатов по 10-бальной шкале W. Fisher, 1976; диагностика ГСД согласно Российского национального консенсуса по гестационному сахарному диабету (2012); определение бета-адренореактивности организма по изменению

осморезистентности эритроцитов под влиянием бета-адреноблокатора. Статистическая обработка полученных данных основывалась на расчете числовых характеристик вариационного ряда; оценивались относительный риск отношение шансов (ОШ), чувствительность и специфичность; рассчитывалось число больных, которых необходимо лечить. При числе наблюдений меньше 10 рассчитываться критерий хи-квадрат (χ) с поправкой Йейтса. Так же определяли критерии силы связи между фактором риска и исходом (ϕ , Крамера, Чупрова).

На основании полученных данных выяснилось, что в Перинатальном центре ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар) частота родов у женщин с сахарным диабетом составляет 3%. Доля женщин ГСД составляет 76%. За годовой интервал 2013-2014 году рост частоты ГСД был наибольшим: с 72,65% до 85,6% в 2014 ($p < 0,001$).

Как говорилось в главе I, число больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась вдвое, и к 2035 году по сведениям Международной диабетической федерации число больных СД будет составлять 592 млн. человек [156]. По данным А. Welsh (2008) СД страдают 2-5% беременных женщин, из них 87,5% случаев представлен ГСД. В Национальном руководстве «Акушерство» даны сведения о том, что в РФ распространённость СД 1 и 2 типа среди женщин репродуктивного возраста составляет 0,9–2%; в 1% случаев беременная имеет прегестационный СД, а в 1–5% случаев возникает гестационный СД или манифестирует истинный СД [3, 141, 143]. Полученный нами результат, характеризующий прогрессивный рост числа женщин с ГСД, требует проведения эпидемиологических исследований, позволяющих выяснить причины данного роста.

Противоположный результат получен при оценке частоты ДРД за аналогичный временной интервал. Установлено достоверное снижение числа с ДРД с 1,56% в 2010 г. до 0,44% в 2014 г.

Действительно, по данным отечественной литературы в 2006 частота аномалий родовой деятельности составляла в России 11-17% [76], в 2011 – 10-12% [67].

В.Е. Радзинский подчеркивает (2011), что при истинной дискоординированной сократительной активности матки у 8% женщин диагноз устанавливается только у 2%. У 80% первородящих ДРД может быть обусловлена ятрогенными факторами. В настоящем исследовании ятрогенные факторы (преиндукция, индукция родов, родоусиление) были исключены, и оценить их роль в развитии ДРД при ГСД не представилось возможным.

При сравнении методов родоразрешения женщин с дискоординацией родовой деятельности в Перинатальном центре ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар) установлено, что число родов через естественные родовые пути снизилось в пользу родоразрешения путем операции кесарева сечения. По данным зарубежных авторов дистония матки являлась показанием для кесарева сечения в 30-50% первых кесаревых сечений у женщин в США [151]. В настоящем исследовании, несмотря на наличие ДРД, ГСД, их сочетания, применения ДЭА и т.д., наоборот, частота родов через естественные родовые пути составила 86,7%.

При консервативном родоразрешении 94% - 98% женщин роды обезболивались с применением ДЭА. Действительно, ДЭА является в настоящие дни рутинным методом обезболивания родов. В настоящем исследовании ДЭА при лечении ДРД оказалась неэффективной в комплексе с другими методами только в 5,8% случаев и потребовала экстренного оперативного родоразрешения (кесарева сечения).

Известно, что эпидуральная анестезия — наиболее предпочтительный метод обезболивания для плода [3, 106, 116]. Таким образом, можно объяснить достаточно высокий показатель благоприятного исхода родов для плода, несмотря на ГСД, ДРД или их сочетание.

У 81% - 98% женщин с ДРД предстоящие роды были первыми. Действительно, для первобеременных женщин характерна высокая частота аномалий сократительной деятельности матки, гипоксии плода в родах, оперативного родоразрешения, материнского и перинатального травматизма [28, 142, 148].

У 81-100% женщин была диагностирована экстрагенитальная патология. По данным Перинатального Центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар) частота экстрагенитальной патологии у женщин, находящихся на лечении и родоразрешении, составляет 47-54%. Таким образом, выяснилось, что у женщин групп сравнения частота экстрагенитальной патологии (помимо сахарного диабета) превышала практически вдвое средние показатели по перинатальному центру.

В настоящем исследовании было установлено, что предгравидарная подготовка у 74-86% женщин не проводилась.

Например, в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2013) так же указывается на значимость планирования беременности при СД у женщины. Подготовка к беременности подразумевает обучение в школе диабета, разъяснение женщинам с СД возможных рисков для матери и плода, достижение идеальной компенсации за 3–4 месяца до зачатия (глюкоза плазмы натощак/перед едой – до 6,1 ммоль/л; глюкоза плазмы через 2 ч после еды – до 7,8 ммоль/л; $HbA_1c \leq 6,0 \%$). При планировании беременности обязателен контроль АД, целевые значения которого не должны превышать 130/80 мм рт. ст. В случае артериальной гипертензии показано проведение антигипертензивной терапии с отменой ингибиторов АПФ до прекращения применения контрацепции. Учитывая повышенный риск заболеваний щитовидной железы, перед планированием беременности необходимо определение уровня ТТГ и свободного Т4, антител к ТПО у пациенток с СД 1 типа. В прекоцепционном периоде рекомендован (при отсутствии противопоказаний) прием фолиевой кислоты 500 мкг в сутки, йодида калия 150 мкг в сутки; лечение ретинопатии, нефропатии; отказ от вредных привычек [22]. По некоторым рекомендациям суточная доза фолиевой кислоты должна составлять 5 мг, прием начинать за три месяца до предполагаемого зачатия, продолжать до 12 недель беременности [158]. Проблема ГСД у повторнородящих заключается в трудностях проведения «Интеркоцепционной подготовки женщин с гестационным сахарным диабетом в анамнезе для улучшения исходов для матери и пло-

да» согласно Кокрановскому руководству (2013), в котором женщинам с СД рекомендовано обследование в период между беременностями для профилактики возможных осложнений [156].

В настоящую беременность был впервые выявлен субклинический гипотиреоз только у 10,3% женщин с ГСД в сроке беременности $8,82 \pm 0,53$ недель. Сочетание гипофункции щитовидной железы и СД 1 типа известны, и рекомендовано УЗИ щитовидной железы беременной в 8–12 нед беременности, при выявлении патологии — каждый триместр [2]. Аналогичных исследований относительно ГСД нет.

Ожирение III степени было выявлено только у 17,2% женщин с ГСД. В литературе представлены исследования автора о том, частота ожирения у женщин с ГСД может составить 48% (Ю.Р. Непсо и др., 2015). Такая низкая частота была обусловлена максимальным исключением из исследования женщин с конкурентными факторами риска ДРД, к которым относится ожирение.

Для женщин с ГСД и ДРД в отличие от женщин с ДРД без ГСД плацентарная недостаточность при беременности была абсолютным критерием течения настоящей беременности. У женщин с ДРД хроническая плацентарная недостаточность осложняла беременность значительно чаще, чем у женщин с физиологическими родами.

Инсулинотерапия и ДФ при отсутствии крупного плода являются факторами прогноза ДРД.

В настоящем исследовании были установлены конкретные значения балльной оценки степени «зрелости» шейки матки у женщин с ГСД в плане прогноза развития ДРД. Впервые было установлено, что при ГСД степень «зрелости» шейки матки, определяемая в интервале 72 ч до начала родов, составила $7,58 \pm 0,25$ баллов в отличие от женщин с физиологическим течением родов ($11,03 \pm 0,18$ баллов, $p < 0,001$) и ассоциирована с развитием ДРД. Более того, степень «зрелости» шейки матки $7,47 \pm 0,22$ (менее 8) баллов по шкале Е.Н. Bishop является независимым от ГСД фактором риска ДРД.

Действительно, дискоординация сократительной активности матки довольно часто развивается при отсутствии готовности организма женщины к родам, в том числе, при «незрелой» шейке матки [74, 75, 160]. Однако оценка в 6-7 баллов расценивается как недостаточно «зрелая» и 8-13 баллов как «зрелая» [8]. Но данная оценка принята с началом родовой деятельности. В настоящем исследовании установлено, что сохранение относительной «незрелости» шейки матки в течение 72 ч до начала родовой деятельности является фактором высокого прогноза аномалий родовой деятельности, в частности, ДРД. Действительно, биологическая трансформация шейки матки в родах отражает полноценность и согласованность работы различных механизмов (эндокринных, паракринных, аутокринных, вегетативных). Нарушение сократительной активности миометрия является так же результатом сбоя различных или нескольких звеньев данной регуляции [69, 70].

В настоящем исследовании у женщин с ГСД и последующим развитием ДРД в интервале 72 ч до родов установлено повышение значений СДО в маточных артериях до $2,5 \pm 0,09$ у.е. ($p < 0,001$). Помимо этого выявлено, что повышение СДО в маточных артериях до $2,31 \pm 0,09$ у.е. в соответствующий временной интервал является независимым от ГСД фактором прогноза ДРД. Значит, для женщин с ГСД нарушение маточно-плацентарной гемодинамики, выявленное в период 72 ч до начала родовой деятельности является фактором риска ДРД. При ГСД с ДРД нарушение маточно-плацентарной гемодинамики выявляется достоверно чаще, чем при ДРД без ГСД.

Например, в работе З.А. Беслангуровой (2009) была изучена степень влияния СД на функциональное состояние маточно - плацентарно - плодового комплекса: антенатально выявлено критическое нарушение гемодинамики с централизацией кровотока в МППК у 9 (17%) женщин с СД 1 типа; у 5 (4%) женщин с гестационным СД. Несмотря на то, что у женщин с ГСД оценка КТГ плода по шкале Фишера, проводимая в интервале 72 ч до наступления родовой деятельности, составляла в среднем $6,95 \pm 0,34$ баллов и была ассоциирована с

риском ДРД ($p < 0,01$), ни в одном случае критического нарушения гемодинамики во время беременности не было выявлено. Только у 4-8% женщин I-III групп, учитывая наличие ГСД, ДРД или их сочетания, на основании КТГ в родах была диагностирована острая интранатальная гипоксия плода.

В настоящем исследовании было установлено, что повышение базального тонуса миометрия в интервале 72 ч до начала родов до $13,67 \pm 0,57$ мм.рт.ст. при ГСД и до $13,2 \pm 0,5$ мм.рт.ст. без ГСД ассоциировано с ДРД.

Действительно, в фундаментальных работах отечественных акушеров-гинекологов [3, 74, 75] указываются следующие аспекты, объясняющие исход родов для матери и плода. Особую роль в сократительной активности миометрия придают маточному кровотоку, миометральному контуру, который при доношенном сроке беременности содержит 800—1000 мл крови. Межклеточное вещество в миометрии соединяется с его капиллярной системой. Таким образом, реакция сосудистого русла влияет на метаболизм клеток миометрия. Гипертонус миометрия, длительное повышение базального тонуса матки, кратковременные расслабления между схватками могут привести к нарушению маточной гемодинамики, «биохимической травме», что проявляется в изменении сократительных и электрофизиологических свойств миометрия, снижении упругости и эластичности миоцитов, увеличению риска разрыва матки при аномалиях родовой деятельности, клинически узком тазе и др. (вербовский разрыв матки). Основные показатели сократительной деятельности матки так же описаны, и предложены границы нормативных значений отдельных параметров. Согласно данным И.С. Сидоровой (2006) для ДРД характерно повышении базального тонуса 13-18 мм.рт.ст. Например, в работе З.М. Наурузовой (2009) указано, какова частота повышения базального тонуса у женщин с ДРД, но не представлены конкретные значения. Аналогичных исследований у женщин с ГСД в литературе нет.

У женщин с ГСД и ДРД в латентную фазу I периода родов установлено наименьшее значение силы схватки: $26,07 \pm 0,69$ мм.рт.ст. vs. $28,5 \pm 0,64$ мм.рт.ст.

у женщин с ДРД без ГСД; $33,54 \pm 0,37$ мм.рт.ст. у женщин с ГСД без ДРД и $33,61 \pm 0,42$ мм.рт.ст. в группе контроля. Сила схватки $26,07 \pm 0,69$ мм.рт.ст. в латентную фазу I периода родов у женщин с ГСД является фактором прогноза ДРД.

Учитывая невозможность рутинной оценки биохимических, энергетических процессов, происходящих в миометрии женщины в норме, при аномалиях сократительной активности, при различной экстрагенитальной патологии, крайне сложно однозначно утверждать, в чем причина данного снижения. Например, изучены взаимосвязи морфологических и иммуногистохимических особенностей миометрия у рожениц со слабостью родовой деятельности и выявлены молекулярно-генетические предикторы [30]. На основании изучения генных полиморфизмов модифицированным методом «примыкающих проб» выявлено, что морфологическим субстратом слабости родовой деятельности является дезорганизация соединительной ткани в миометрии, установлено изменение содержания белков экстрацеллюлярного матрикса в виде увеличения экспрессии коллагена III (COL3) и IV типа (COL4) в миометрии и определена ассоциация между носительством аллеля Т полиморфизма гена LAMC при слабости родовой деятельности. Аналогичных исследований при ДРД, тем более у женщин с ГСД нет.

На характер и эффективность сократительной активности матки влияет концентрация интерлейкинов 1, 6, 8 (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и фактора некроза опухоли (ФНО- α) тканями фетоплацентарного комплекса [19].

Известна роль простагландинов F и E в развитии и поддержании сократительной активности матки [74].

Ещё в 2001 г. подчеркивалась значимость концепции энергетического дефицита и нарушенной функции митохондрий при дисфункции миометрия в родах [1]. Б.В. Абрамченко указывал, что патогенетический механизм аномалий родовой деятельности реализуется через снижение энергообразовательной функции митохондрий. Эти данные нашли подтверждение в последующих ис-

следованиях, в которых показано, что причиной формирования слабости родовой деятельности является морфологическая неполноценность миометрия, патология митохондриального аппарата миоцитов, обеспечивающего энергетические процессы мышечного сокращения [46].

Особая роль отводилась генетически детерминированной особенности клеточных мембран, инициирующих возникновение недостаточности мембранной регуляции внутриклеточного кальция при физиологическом и патологическом течении родового акта, что зависит от механизмов кальциевого гомеостаза клеток.

Таким образом, мы можем только выстраивать гипотезы, в чём причина дискоординации сократительной активности матки. Но с уверенностью можем утверждать, что снижение силы схватки у женщин с ДРД усугубляется при ГСД.

В имеющихся литературных данных представлены особенности гликемии у женщин с ГСД при беременности [14, 47], изучены особенности функционального состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с сахарным диабетом в зависимости от колебаний гликемии во время беременности [12]. В настоящем исследовании было впервые установлено, что увеличение уровня гликемии на 16% и более (с $4,72 \pm 0,25$ ммоль/л до $5,4 \pm 0,14$ ммоль/л) в латентную фазу I периода родов, необходимость дополнительной инсулинотерапии является фактором прогноза ДРД у женщин с ГСД.

Согласно исследованиям С.В. Михсин (2008), у беременных с показателями β -арм выше 80 ед. следует ожидать развитие гипертонических дисфункций матки в родах. При анализе особенностей адренореактивности организма в интервале 72 ч до начала родов в настоящем исследовании было выявлено, что показатели β -АРМ $59,5 \pm 2,01\%$ и выше являются фактором прогноза ДРД независимо от ГСД. Впервые было установлено, что при ГСД β -АРМ - $73,5 \pm 6,65\%$ и выше является фактором прогноза ДРД.

Роль ВНС в развитии аномалий родовой деятельности известна, носит энциклопедический характер [3, 74, 75]. Сократительная функция матки в родах осуществляется через систему α - и β -адренорецепторов, благодаря которым осуществляется возбудимость, тонус, чередование сокращения и расслабления миометрия. α -адренорецепторы, расположенные в основном, на продольных пучках волокон, отвечают за активизацию сократительной активности и тонуса матки. Плотность образования α -адренорецепторов зависит от простагландинов (E_2 и $F_{2\alpha}$), окситоцина (матери, плода и фармакологического), серотонина, гистамина и др. биологически активных веществ. Увеличение содержания катехоламинов стимулирует образование простагландинов и окситоцина. β -адренорецепторы оказывают противоположное действие на матку: понижают тонус, снижают возбудимость, блокируют сокращения матки, образуются в ответ на высокое содержание прогестерона. β - рецепторы расположены на поперечных волокнах [3,74,75].

В настоящем исследовании 86,7% I-III групп были родоразрешены через естественные родовые пути в сравнении с аналогичным показателем в Перинатальном Центре ГБУЗ «ККБ №2» в 2012 г. - 54%, в 2013 г. – 49%, в 2014 г. – 50%. Такое отличие в частоте консервативного ведения родов у женщин с сахарным диабетом и дискоординацией родовой деятельности объясняется критериями исключения из настоящего исследования женщин с акушерской или экстрагенитальной патологией, способной повлиять либо на процессы «созревания» шейки матки, запуска регулярной родовой деятельности, поддержания сократительной активности миометрия в родах, на функциональное состояние системы мать-плацента-плод.

Несмотря на проведение физиотерапевтических профилактических мероприятий во время беременности в группе риска по развитию ДРД, на индивидуальное ведение родов, мониторинг состояния плода и сократительной активности матки, раннюю диагностику ДРД, нормализацию гликемии, обезболивание родов путем ДЭА, у 4-8% женщин I-III групп роды осложнились

острой интранатальной гипоксией плода; у 2-3% женщин – ПОНРП; отсутствием эффекта от лечения ДРД в 5% в I группе и 6% в III группе, что потребовало родоразрешение путем кесарева сечения.

Продолжительность родов у женщин с ГСД была ассоциирована с наибольшей длительностью родов: при ДРД $485,82 \pm 5,83$ мин vs. $433,53 \pm 4,27$ мин ($p < 0,001$) при ГСД без ДРД и $452,61 \pm 4,64$ ($p < 0,001$) мин при ДРД без ГСД. Значит, ГСД способствует большей продолжительности родов. Однако эти данные условны, и требуют дальнейшего изучения. Согласно документу «Базовый протокол ведения родов» длительность родов у первородящих может составлять от 5-6 до 14 часов [8].

ВЫВОДЫ

1. В группу высокого риска по развитию дискоординации родовой деятельности при гестационном сахарном диабете относятся женщины, у которых во время беременности выявлены: хроническая плацентарная недостаточность ($RR=1.220\pm0.066$; 95% CI 1.071-1.389); повышение ИАЖ в III триместре беременности до $16,21\pm0,38$ см ($RR=1.737\pm 0.283$; 95% CI 0.998-3.024); быстрая прибавка массы тела до 20 недель беременности ($RR=1.111\pm0.047$; 95% CI 1.013-1.219); необходимость применения инсулинотерапии и/или наличие диабетической фетопатии при отсутствии крупного плода ($RR=1.420\pm0.259$; 95% CI 0.855-2.358).
2. Для женщин с гестационным сахарным диабетом характерна пониженная адренореактивность. При наличии риска развития дискоординации родовой деятельности для женщин с гестационным сахарным диабетом показатель β -АРМ составляет $73,5\pm6,65\%$ и выше ($p<0,01$).
3. Риск возникновения дискоординации родовой деятельности у женщин с гестационным сахарным диабетом *при беременности* (в интервале 72 ч перед родами) ассоциирован со степенью «зрелости» шейки матки $7,47\pm0,22$ (менее 8) баллов по шкале Е.Н. Bishop, нарушением маточно-плацентарного кровотока (повышение значений СДО в маточных артериях до $2,5\pm0,09$ у.е.), снижением балльной оценки КТГ плода по шкале Фишера до $6,95\pm 0,34$ ($p<0,01$); *с началом родов* (в латентную фазу I периода родов) - с повышением базального тонуса свыше 10 мм.рт.ст., значением силы схватки $26,07\pm0,69$ мм.рт.ст.; достоверным увеличением (на 16% и более) уровня гликемии с прогрессом родов, требующих дополнительной терапии.
4. Дискоординация родовой деятельности при гестационном сахарном диабете ассоциирована с высоким риском неврологической патологии у новорожденного (критерий χ -квадрат с поправкой Йейтса=44.662 ($p<0,01$)).

5. Апробированный комплекс прогнозирования и профилактики дискоординации родовой деятельности у беременных с гестационным сахарным диабетом (выявление достоверных факторов риска развития данной аномалии родовой деятельности при беременности и в родах, проведение своевременной профилактики, диагностики и лечения дискоординированной родовой деятельности) позволил увеличить процент родов через естественные родовые пути до 84%, избежать осложнений родов, требующих экстренного оперативного родоразрешения, снизить частоту кесарева сечения в 2,5 раза в сравнении с аналогичным показателем в Перинатальном Центре ГБУЗ «ККБ №2»; обусловить удовлетворительное состояние 60% новорожденных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Считать фактором достоверного прогноза развития дискоординации родовой деятельности у женщин с гестационным сахарным диабетом выявленные в настоящую беременность: хроническую плацентарную недостаточность; повышение ИАЖ в III триместре беременности до $16,21 \pm 0,38$ см; быструю прибавку массы тела до 20 недель беременности; необходимость применения инсулинотерапии и/или наличие ДФ при отсутствии крупного плода.
2. У женщин с гестационным сахарным диабетом *при беременности* (оптимально в интервале 72 ч до родов) рекомендуется оценивать адренореактивность, доплерометрию маточно-плацентарно-плодового кровотока, биологическую «зрелость» шейки матки. При степени «зрелости» шейки матки $7,58 \pm 0,25$ баллов по шкале Е.Н. Bishop, β -АРМ - $73,5 \pm 6,65\%$ и выше, оценке КТГ плода по шкале Фишера $6,95 \pm 0,34$ баллов и ниже, повышении значений СДО в маточных артериях до $2,5 \pm 0,09$ у.е. проводить профилактику дискоординации родовой деятельности (электросон, иглорефлексотерапию).
3. У женщин с гестационным сахарным диабетом *с началом регулярной родовой деятельности* рекомендуется расценивать силу схватки $26,07 \pm 0,69$ мм.рт.ст.; увеличение с прогрессом родов уровня гликемии на 16% и более от исходных значений как маркер высокого прогноза дискоординации родовой деятельности; проводить мониторинг гликемии, сократительной активности матки и кардиотокографии плода, своевременно предотвращать и выявлять дискоординированную родовую деятельность, обезболивать роды (ДЭА).
4. У женщин с гестационным сахарным диабетом при развившейся дискоординации родовой деятельности прогнозировать бóльшую длительность родов; в раннем послеродовом периоде своевременно предотвращать и выявлять гипотоническое кровотечение; риск таких показаний для родоразрешения путем операции кесарева сечения, как острая интранатальная гипоксия плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и отсутствие эффекта от лечения дискоординации родовой деятельности.

5. Учитывая высокий риск развития у новорожденного от матери с гестационным сахарным диабетом при развившейся дискоординации родовой деятельности в 1-е сутки жизни неврологических нарушений, своевременно маршрутизировать беременную для родоразрешения в ПЦ третьего уровня. При невозможности транспортировки женщины - использовать ресурс санитарной авиации, осуществить маршрутизацию новорожденного в транспортном кювезе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АРД – аномалия родовой деятельности
- ВН – вегетативная невропатия
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ВМД – внутриматочное давление
- ВСД – вегето-сосудистая дистония
- ВСП – вариабельность сердечного ритма
- ГБ – городская больница
- ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения
- Г6ФДГ - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
- ГС – гликогенсинтетаза
- ГСД – гестационный сахарный диабет
- ДВН – диабетическая вегетативная невропатия
- ДРД – дискоординация родовой деятельности
- ДФ – диабетическая фетопатия
- ДЭА – длительная эпидуральная анестезия
- ИАЖ – индекс амниотической жидкости
- ИМТ - индекс массы тела
- ИФР – инсулиноподобный фактор роста
- КМЛДО – краснодарское муниципальное лечебно-диагностическое объединение
- ККБ – краевая клиническая больница
- КТГ - кардиотокография
- МППК – маточно – плацентарно - плодовый комплекс
- МС – метаболический синдром
- МУЗ – муниципальное учреждение здравоохранения
- ОШ- отношение шансов
- ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
 РДС – респираторный дистресс-синдром
 СД – сахарный диабет
 СДО – систоло-диастолическое отношение
 СПКЯ – синдром поликистозных яичников
 СР – сердечный ритм
 Т4 - тироксин
 ТПО - тиреоидпероксидаза
 ТТГ – тиреотропный гормон
 УЗ – ультразвуковой (-ая, -ое)
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФПК и ППС – факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов
 ЦНС – центральная нервная система
 β -АРМ - β -адренорецепция мембран
 COL – collagen - коллаген
 CRH - corticotropic releasing hormone - кортикотропин-рилизинг гормон
 IADPSG - International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups - международная группа изучения ассоциации диабета и беременности
 IDF - International Diabetes Federation – международная федерация диабета
 IL – interleukin - интерлейкин
 HAPO - Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study – гипергликемия и исследования неблагоприятных исходов беременности
 NNT - number needed to treat – количество, необходимое пролечить
 PG – prostaglandin - простагландин
 SP - медиатор нейrogenного воспаления
 VEGF – vascular endothelial growth factor - фактор роста эндотелия сосудов
 WHO – world health organisation (англ.) – всемирная организация здравоохранения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко Б.В. Концепция энергетического дефицита и нарушенной функции митохондрий в патогенезе аномалий родовой деятельности / Б.В. Абрамченко // Проблемы репродукции. – 2001. – № 4. – С. 39–43.
2. Адамян Л.В. Метод оценки адренореактивности организма у беременных для прогнозирования течения родов / Л.В. Адамян, Т.Ю. Смольнова, И.Г. Длусская и др. // Репродукция. – 2006. – №1. – С.91-97.
3. Айламазян Э.К. Акушерство: национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. – 1200 с.
4. Александров Л.С. Влияние состояния вегетативной нервной системы на течение беременности, родов и неонатального периода / Л.С. Александров, М.И. Ковалев, К.П. Маслянкина, Н.В. Туттер // Гинекология. – 2013. – № 2. – С.5-9.
5. Андреева Е.Н. Современные аспекты гестационного сахарного диабета: патофизиология, скрининг, диагностика и лечение / Е.Н. Андреева, И.И. Дедов, О.Р. Григорян, Е.В. Шереметьева // Проблемы репродукции. – 2011. – № 1. – С.98-105.
6. Аржанова О.Н. Патогенетические механизмы развития акушерских осложнений при гестационном сахарном диабете / О.Н. Аржанова, Р.В. Капустин, Е.К. Комаров и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – №5. – С.3-10.
7. Арутюнян Т.Г. Роль кортикотропин-рилизинг гормона в инициации родов / Т.Г. Арутюнян, В.А. Линде, Ж.А. Эльжорукаева // Медицинский вестник юга России. – Ростов-на-Дону, 2013. – №4. – С. 26-29.
8. Баев О.Р. Полиморфизм генов цитокинов при своевременных родах и перенашивании беременности / В.П. Румянцева, А.Н. Стрижаков, О.Р. Баев и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – №6. – С. 34-40.
9. Барабашова С.Н. Исход беременности и родов у женщин в группах высокого риска по перинатальным осложнениям с учетом тонуса вегетативной

- нервной системы / С.Н. Барабашова, Ю.И. Ишпахтин, А.В. Ширковец // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. - № 4. - С.82-84.
- 10.Баринов А.Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение / А.Н. Баринов, М.В. Новосадова // Фарматека. – 2010. - №12. - С.55-61.
 - 11.Башмакова Н.В. Гестационный сахарный диабет в современной популяции жительниц мегаполиса / Н.В. Башмакова, Д.М. Ларькин, Е.Г. Дерябина // Уральский медицинский журнал. - 2012. - №6. - С.27-30.
 - 12.Беслангурова З.А. Особенности функционального состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с сахарным диабетом: автореферат дисс. ... канд. мед.наук / З.А. Беслангурова. - Волгоград, 2009. - 24 с.
 - 13.Бондарь И.А. Осложнения и исходы беременности при гестационном сахарном диабете / И.А. Бондарь, А.С. Малышева // Бюллетень сибирской медицины. - 2014. - № 2. - С.5-9.
 - 14.Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты / Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин // Врач. - 2012. - №9. - С.2-5.
 - 15.Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра / Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин // Терапевтический архив. - 2014. - №10. - С.109-115.
 - 16.Бурумкулова Ф.Ф. Диабетическая фетопатия и перинатальная патология при беременности, осложненной гестационным сахарным диабетом / Ф.Ф. Бурумкулова, М.В. Троицкая, В.А. Петрухин и др. // Лечение и профилактика. - 2013. - №2. - С.125-132.
 - 17.Галстян Г.Р. Национальный экспертный совет по сахарному диабету: нерешенные проблемы и новые возможности терапии сахарного диабета / Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2014. - №3. – С.129–133.
 - 18.Гаспарян Н.Д. Современные представления о механизме регуляции сократительной деятельности матки / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Карева // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2003. - Т. 3, № 2. - С. 21-27.

19. Гарбузова М.А. Осложнения и риски при гестационном сахарном диабете / М.А. Гарбузова, А.М. Мкртумян // Справочник поликлинического врача. - 2013. - №9. - С.55-61.
20. Гончарова Е.В. Гестационный сахарный диабет. Ключевые моменты диагностики и самоконтроля / Е.В. Гончарова, Н.А. Петунина // Справочник поликлинического врача. - 2015. - №6 (8). - С.33-35.
21. Дедов И.И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И.И. Дедов, В.И. Краснопольский, Г.Т. Сухих // Consilium medicum. - 2013. - №4. - С.5-9.
22. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // 6-й актуализированный выпуск руководства. – Москва, 2013. – 120 с.
23. Демидова И.Ю. Новые критерии диагностики гестационного сахарного диабета / И.Ю. Демидова, А.К. Рагозин, Н.Ю. Арбатская, О.И. Колегаева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - №3. - С.122-129.
24. Дерябина Е.Г. Роль раннего скрининга гестационного сахарного диабета для оптимизации перинатальных исходов / Е.Г. Дерябина, Н.В. Башмакова, Д.М. Ларькин // Акушерство и гинекология. - 2013. - №9. - С.13-17.
25. Жаркин А.Ф. Рефлексотерапия в акушерстве / А.Ф. Жаркин, Н.А. Жаркин. – М.: Медицина, 1988. – 160 с.
26. Забаровская З.В. Прегестационные и гестационные факторы риска развития гестационного сахарного диабета / З.В. Забаровская // Военная медицина. - 2009. - №4. - С.52-56.
27. Занько С.Н. Акушерство: учебное пособие / С.Н. Занько, Л.Е. Радецкий. – Минск: Высш. шк., 2013. – 734 с.
28. Зефирова Т.П. Аномалии родовой деятельности: механизмы формирования и факторы риска / Т.П. Зефирова, М.Е. Железова, Н.Е. Яговкина // Практическая медицина. – 2010. - №43. – С. 44-48.

- 29.Зухурова Н.К. Влияние сахарного диабета на течение беременности, родов и состояние новорожденных / Н.К. Зухуровой, Б.Б. Негматжанова, С. Аль Хури и др. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2010. - №1-2. – С.12-15.
- 30.Кан Н.Е. Молекулярно-генетические предикторы слабости родовой деятельности / Н.Е. Кан, А.Е. Донников, В.Л. Тютюнник и др. // Акушерство и гинекология. – 2014. - №8. – С.27-32.
- 31.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. - №4. - С.4-16.
- 32.Капустин Р.В. Роль ожирения и избытка массы тела как фактора развития гестационного сахарного диабета: систематический обзор / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, О.Н. Беспалова и др. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - №5. - С.87-95.
- 33.Капустин Р.В. Роль рецептора инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (IGF1R) в ткани плацент при гестационном сахарном диабете / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, В.О. Полякова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - №2. - С.12-17.
- 34.Капустин Р.В. Оценка концентрации эндотелина-1 и *сiсam*-1 в плазме крови у беременных с гестационным сахарным диабетом / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, Д.И. Соколов и др. // Акушерство и гинекология. - 2013. - №5. - С.36-41.
- 35.Кветной И.М. Акушерские и патоморфологические особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом / И.М. Кветной, О.Н. Аржанова, В.О. Полякова и др. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - №3. - С.44-48.
- 36.Клещеногов С.А. Нейровегетативная реактивность у беременных при различных формах гестационных нарушений / С.А. Клещеногов // Бюл. СО РАМН. – 2011. – №6. – С. 87–91.

37. Клещенко С.А. Нелинейная вариабельность ритма сердца матери в прогнозировании патологических исходов беременности / С.А. Клещенко, О.И. Каньковска // Вестн. РАМН. - 2009. - №7. - С. 3–8.
38. Клещенко С.А. Ранний прогноз осложнений беременности по показателям вариабельности кардиоритма матери и плацентарного кровотока с использованием дыхательной нагрузочной пробы / С.А. Клещенко, А.Н. Флейшман, В.В. Лихачева // Методические рекомендации. – Новокузнецк: НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, 2014. – 24с.
39. Клещенко С.А. Спектральный компьютерный анализ кардиоритма беременных: оценка течения и прогнозирование осложнений беременности: метод. пособ. для практич. врачей / С.А. Клещенко, А.Н. Флейшман. – Новокузнецк, 2003. – 40 с.
40. Клещенко С.А. Клиническое значение сопряженных изменений кровотока в маточной и пуповинной артериях при дыхательной нагрузочной пробе / С.А. Клещенко, В.В. Лихачева // Акушерство и гинекология. - 2009. - №2. - С. 16-19.
41. Ковалев В.В. Ассоциация полиформизмом генов-регуляторов артериального давления с гипертензивными осложнениями беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом / В.В. Ковалев, Т.А. Путилова, Т.Б. Третьякова, Е.Г. Дерябина // Акушерство и гинекология. - 2013.- №3. - С.58-62.
42. Ковалев В.В. Гипертензивные осложнения беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом на основе анализа полиморфизмов генов-регуляторов артериального давления / В.В. Ковалев, Т.Б. Третьякова, Е.Г. Дерябина и др. // Уральский медицинский журнал. - 2012. - №6. - С.105-108.
43. Кошель Л.В. Гестационный сахарный диабет: современные критерии диагностики / Л.В. Кошель, Н.К. Рунихина, О.И. Коллегаева, Р.М. Есаян // Справочник поликлинического врача. - 2015. – №2. - С.51-54.

44. Кузнецова Л.А. Регуляция активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и гликогенсинтазы пептидами инсулинового суперсемейства в миометрии беременных и её нарушения при различных типах сахарного диабета / Л.А. Кузнецова, О.В. Чистякова // Биомедицинская химия. – 2009. – Т.55. - №5. - С.663-672.
45. Курбатов Д.Г. Восстановление фертильности у больных сахарным диабетом 1-го типа / Д.Г. Курбатов, Г.Р. Галстян, Р.В. Роживанов // Андрология и генитальная хирургия. - 2013. - №2. - С.51-54.
46. Миляева Н.М. Клинико-ультраморфологические особенности миометрия при слабости родовой деятельности / Н.М. Миляева, В.В. Ковалев, Л.Г. Тулакина и др. // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2016. - № 1 (56). - С. 55-59.
47. Линде В.А. Источники и основные пути использования энергии в плаценте при физиологической беременности и сахарном диабете / В.А. Линде, Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько // Журнал акушерства и женских болезней. - 2013. - №4. - С.70-78.
48. Логутова Л.С. Мониторинг новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом / Л.С. Логутова, В.А. Петрухин, И.И. Бочарова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - №2. - С.89-94.
49. Локтионова И.В. Внутренние болезни. Клинико-организационное руководство / О.Ф. Калев, В.А. Миронов, И.В. Локтионова. – Челябинск: РЕКПОЛ, 2003. – 220с.
50. Макаров И.О. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом / И.О. Макаров, Е.М. Шилов, Н.А. Петунина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. - №3. - С.36-41.
51. Мирзаабдуллахожиева О. У. Анализ информативности состояния вегетативного статуса у беременных женщин, страдающих сахарным диабетом /

- О. У. Мирзаабдуллахожиева, А. Г. Худоярова, С. Р. Ибрагимова // Молодой ученый. — 2014. — №6. — С. 318-319.
52. Михалев Е.В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом / Е.В. Михалев, О.М. Шанина, Т.В. Саприна // Сахарный диабет. - 2015. - №5. - С.78-86.
53. Михсин С.В. Роль адренореактивности в развитии аномалий родовой деятельности / С.В. Михсин // Акушерство и гинекология. - 2007. - № 6. - С. 6-8.
54. Мравян С.Р., Петрухин В.А., Зарудский А.А., Бурумкулова Ф.Ф., Пронина В.П. Нейровегетативная обеспеченность при экстрагенитальных заболеваниях у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. - № 2. — С. 43-48.
55. Накоренок А.А. Осложнения беременности и родов при различных типах сахарного диабета / А.А. Накоренок, Л.Н. Ермолина, А.М. Морозова / Мат-лы. V Всерос. диабетологического конгресса. - М., 2010. — С.456.
56. Наурузова З.М. Выбор оптимальной тактики оценки интранатального состояния плода и ведения родов при развившейся дискоординации родовой деятельности: автореферат дисс. ... канд. мед.наук / З.М. Наурузова - Волгоград, 2009. - 25с.
57. Нейман Е.Г. Особенности неонатального периода у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом / Е.Г. Нейман, Е.П. Шитьковская, Н.А. Ильенкова и др. // Сибирское медицинское обозрение. - 2014. - №4. - С.75-78.
58. Никитина Е.В. Клинико-морфологические особенности плацентарной недостаточности у беременных с сахарным диабетом, осложненным гестозом / Е.В. Никитина, Я.А. Мардусевич / Мат-лы. XI Всерос. научного форума «Мать и Дитя». - М., 2010. — С.161-162.
59. Никифоровский Н.К. Особенности течения беременности и родов у пациенток с различной гестационной прибавкой массы тела / Н.К. Никифоровский

- ровский, В.Н. Покусаева, И.В. Нечаевская // Мат-лы XI Всерос. научного форума «Мать и Дитя». - М., 2010. – С.163-164.
60. Николаева И.С. Изменение адренореактивности эритроцитов под действием милдроната // И.С. Николаева, Б.И. Медведев, И.Н. Помаскин // Вестник ЮУрГУ. - 2011. - № 39. - С.114-116.
61. Ожегов А.М. Клинический случай сахарного диабета при посттрансфузионном гемохроматозе / А.М. Ожегов, Т.В. Коваленко, Е.В. Ибрагимова и др. // Лечение и профилактика. - 2013. – №2. - С.160-163.
62. Ордынский В.Ф. Сахарный диабет и беременность. Пренатальная ультразвуковая диагностика / В.Ф. Ордынский. – М.: Видар-М, 2010. – 212 с.
63. Петров А.В. Самоконтроль гликемии при сахарном диабете - основные принципы планирования и обзор клинических рекомендаций / А.В. Петров // Поликлиника. - 2014. - №4(2). - С.26-32.
64. Петрухин В.А. Распространенность гестационного сахарного диабета в Московской области: результаты скрининга / В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурмкулова, Т.В. Титова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. - №4. - С.81-84.
65. Печенкина Н.С. Анализ течения беременности и родов при сахарном диабете / Н.С. Печенкина, С.В. Хлыбова // Мат-лы XI Всерос. научного форума «Мать и Дитя». - М., 2010. – С.168-169.
66. Попова П.В. Оценка соответствия гликемии натощак при первом обращении по беременности и результатов глюкозотолерантного теста при диагностике гестационного сахарного диабета / П.В. Попова, А.В. Дронова, Э.Р. Садыкова // Проблемы эндокринологии. - 2014. - №5. - С.9-14.
67. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М.: Status Praesens, 2011. – 688 с.
68. Руюткина Л.А. Возможности применения инсулина детемир при лечении сахарного диабета у беременных: доказанные преимущества и перспективы использования / Л.А. Руюткина, М.Ю. Сорокин // Фарматека. - 2015. - №17. - С.64-71.

- 69.Савицкий А.Г. «Дискоординация родовой деятельности» – долгоживущий паранаучный миф или объективная акушерская реальность? / А.Г. Савицкий, Г.А. Савицкий // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. - Т.2. - №1. – С.125-137.
- 70.Савицкий А.Г. Фундаментальные механические свойства миометрия человека / А.Г. Савицкий, Г.А. Савицкий, К.В. Милль. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013. - 144с.
- 71.Савицкий Г.А. Родовая схватка человека: клинко-биомеханические аспекты / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. - СПб.: Элби СПб, 2010. - 240с.
- 72.Саприна Т.В. Проблема диагностики гестационного сахарного диабета по уровню гликированного гемоглобина / Т.В. Саприна, Е.С. Тимохина, И.Н. Ворожцова // Сахарный диабет. - 2012. - №4. - С.63-68.
- 73.Сидельникова В.М. Нутрициальный подход к профилактике избыточной массы тела новорожденных / В.М. Сидельникова, О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили // Гинекология. - 2010. - №5. - С.56-62.
- 74.Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности / И.С. Сидорова. – М.: МИА, 2006. – 240с.
- 75.Сидорова И.С. Руководство по акушерству / И.С. Сидорова, В.И. Кулаков, И.О. Макаров. – М.: Медицина, 2006. – 1027с.
- 76.Сметанина С.А. Распространенность нарушений углеводного обмена у женщин Крайнего Севера в период гестации / С.А. Сметанина, Л.А. Суплотова, Л.Н. Бельчикова и др. // Мат-лы V Всерос. диабетологического конгресса. - М., 2010. – С.462.
- 77.Сорокина А.В. Крупный плод: мифы и реальность / А.В. Сорокина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - №4. - С.86-88.
- 78.Стрюк Р.А. Функциональное состояние адренорецепторов у больных метаболическим синдромом / Р.А. Стрюк, А.М. Мкртумян, П.Л. Биндита // Русский медицинский журнал. – 2008. - №15. – С.1007-1013.

- 79.Стрюк Р.И. Нарушения сердечного ритма у беременных: клиническая эффективность бисопролола / Р.И. Стрюк, Д.У. Шоикимова // Трудный пациент. - 2012. - Том 10. - № 2–3. – С.8-12.
- 80.Сухих Г.Т. Переход на новый уровень ведения гипертензивных и метаболических осложнений при беременности: современные критерии диагностики гестационного сахарного диабета / Г.Т. Сухих, В.И. Краснопольский, Н.К. Рунихина и др. // Акушерство и гинекология. - 2013. - №3. - С.4-9.
- 81.Тимохина Е.С. Частота носительства аутоантител к островковым клеткам и роль аутоиммунитета в развитии гестационного сахарного диабета / Е.С. Тимохина, Т.В. Саприна, Т.С. Прохоренко, И.Н. Ворожцова // Проблемы репродукции. - 2012. - №5. - С.107-111.
- 82.Тишенина Р.С. Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете / Р.С. Тишенина, Ф.Ф. Бурумкулова, В.М. Гурьева и др. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - №3. - С.69-73.
- 83.Узбекова Н.Р. К вопросу о взаимосвязи активности симпатико-адреналовой системы и медиаторов иммунных нарушений у больных метаболическим синдромом / Н.Р. Узбекова, М.А. Хужамбердиев, И.М. Таштемирова // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №3. - С.72-75.
- 84.Ушакова О.В. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение / О.В. Ушакова // Здоровоохранение Дальнего Востока. - 2014. - №1. - С.55-59.
- 85.Хромылев А.В. Метаболический синдром и беременность / А.В. Хромылев // Ожирение и метаболизм. - 2014. - №2. - С.3-7.
- 86.Чистякова Г.Н. Особенности иммунной системы детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом / Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. - №2. - С.42-48.

87. Шахназарян А.А. Комплексная терапия беременных с метаболическим синдромом и плацентарной недостаточностью / А.А. Шахназарян, И.Б. Манухин, М.И. Кузнецов, Е.М. Кузнецова // Проблемы репродукции. - 2013. - №5. - С.100-102.
88. Швабский О.Р. Обоснованность и безопасность медицинских технологий в учреждениях родовспоможения / Н.В. Вартапетова, О.Р. Швабский // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – Т.12. - №1. – С. 97-100.
89. Шеголева А.И. Сравнительная иммуногистохимическая оценка фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов в ворсинах плаценты при гестационном и сахарном диабете 1-го типа / А.И. Шеголев, Е.А. Дубова, К.А. Павлов // Архив патологии. - 2013. - №5. - С.13-18.
90. Ярыгин О.А. Профилактика и лечение дискоординации сократительной деятельности матки в родах водными процедурами: диссертация ... канд. мед. наук / О.А. Ярыгин. - Волгоград, 2003. - 129 с.
91. Особенности функционального состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с сахарным диабетом: автореферат дисс. ... канд. мед. наук / З.А. Беслангурова. - Волгоград, 2009. - 24 с.
92. Allen VM. Maternal and perinatal outcomes with increasing duration of the second stage of labor / VM. Allen, TF. Basket, CM. O'Connell et al. // Obstet Gynecol. – 2009. - Vol.113. – P.1248.
93. Alwan N. Treatments for gestational diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews / N. Alwan, D.J. Tuffnell, J. West // In: The Cochrane Library, 2011. Issue 04.
94. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: gestational diabetes mellitus // Obstet Gynecol. – 2013. - Vol.122. – P.406–416.
95. Anim-Somuah M. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour / M. Anim-Somuah, RM. Smyth, L. Jones // Cochrane Database Syst Rev, 2011. Issue 04.

- 96.Arrowsmith S. What do we know about what happens to myometrial function as women age? / S. Arrowsmith, H. Robinson // J Muscle Res Cell Motil. - 2012. - Vol.33. - P.209–217.
- 97.Bakker JJ. Outcomes after internal versus external tocodynamometry for monitoring labor / JJ. Bakker, CJ Verhoeven, PF Janssen et al. // N Engl J Med. – 2010. – Vol.362. – P.306.
- 98.BaoW. Low carbohydrate– diet scores and long-term risk of type 2 diabetes among women with a history of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study / W. Bao, S. Li, JE. Chavarro et al. // Diabetes Care. – 2016. - Vol.39. - P.43–49.
- 99.Blumer I. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society clinical practice guideline / I. Blumer, E. Hadar, DR. Hadden et al. // J Clin Endocrinol Metab 2013. - Vol.98. – P.4227–4249.
100. Boulvain, M., Stan, C.M., Irion, O. Elective delivery in diabetic pregnant women / M. Boulvain, C.M. Stan, O. Irion // Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, 2011. Issue 04.
101. Bugg GJ. Oxytocin versus no treatment or delayed treatment for slow progress in the first stage of spontaneous labour / GL. Bugg, F. Siddiqui, JG Thornton // Cochrane Database Syst Rev., 2013. Issue 02.
102. Caughey AB. Is there an upper time limit for the management of the second stage of labor? / AB. Caughey // Am J Obstet Gynecol. – 2009. – Vol. 201. – P.337.
103. Ceysens G. Exercise for diabetic pregnant women / G. Ceysens, D. Rouiller, M. Boulvain // Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, 2011. Issue 04.
104. Chandler-Laney P.C. Maternal glucose concentration during pregnancy predicts fat and lean mass of prepubertal offspring / P.C. Chandler-Laney, N.C. Bush, D.J. Rouse et al. // Diabetes Care. – 2011. - Vol.34. – P.741-745.

105. Cheng YW. Length of the first stage of labor and associated perinatal outcomes in nulliparous women / YW. Cheng, BL. Shaffer, AS. Bryant, AB. Caughey // *Obstet Gynecol.* – 2010. - Vol.116. – P.1127.
106. Cheng YW. Second stage of labor and epidural use: a larger effect than previously suggested / YW. Cheng, BL. Shaffer, JM. Nicholson, AB. Caughey // *Obstet Gynecol.* – 2014. - Vol.123. – P.527.
107. Costley PL. Oxytocin augmentation of labour in women with epidural analgesia for reducing operative deliveries / PL. Costley, CE. East // *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013. Issue 03.
108. De Souza LR. First-trimester maternal abdominal adiposity predicts dysglycemia and gestational diabetes mellitus in midpregnancy / LR. De Souza, H. Berger, R. Retnakaran et al. // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol.39. – P.61–64.
109. Dhulkotia J.S. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis / J.S. Dhulkotia, B. Ola, R. Fraser, T. Farrell // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. - Vol.203. – P.457-459.
110. Donovan LE. Prevalence and timing of screening and diagnostic testing for gestational diabetes mellitus: a population-based study in Alberta, Canada / LE. Donovan, A. Savu, AL. Edwards et al. // *Diabetes Care.* – 2016. - Vol.39. – P.55–60.
111. Durnwald C.P. Glycemic Characteristics and Neonatal Outcomes of Women Treated for Mild Gestational Diabetes / C.P. Durnwald, L. Mele, C.Y. Spong, S.M. Ramin et al. // *Obstet Gynecol.* – 2011. - Vol.117. – P.819-827.
112. Ferrara A. The comparative effectiveness of diabetes prevention strategies to reduce postpartum weight retention in women with gestational diabetes mellitus: the Gestational Diabetes' Effects on Moms (GEM) cluster randomized controlled trial / A. Ferrara, MM. Hedderson, SD. Brown et al. // *Diabetes Care.* – 2016. - Vol. 9. – P.65–74.

113. Fisher T. Pregnancy-induced sympathetic overactivity: a precursor of preeclampsia / T. Fisher, H. Schobel, H. Frank et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol.34. – P.443- 448.
114. Germain A. Endothelial dysfunction: a link among preeclampsia, recurrent pregnancy loss, and future cardiovascular events?/ A. Germain, M. Romanic, I. Guerra et al. // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P.90-95.
115. Graseck A. Fetal descent in labor / A. Graseck, M. Tuuli, K. Roehl et al. // *Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol.123. – P.521.
116. Gupta JK. Position in the second stage of labour for women without epidural anaesthesia / JK. Gupta, GJ. Hofmeyr, M. Shehmar // *Cochrane Database Syst Rev.*, 2012. Issue 01.
117. Gurewitsch ED. The descent curve of the grand multiparous woman / ED. Gurewitsch, E. Johnson, RH. Allen et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol.189. – P. 1036.
118. Harper LM, Caughey AB, Odibo AO, et al. Normal progress of induced labor / LM. Harper, AB. Caughey, AO. Odibo et al. // *Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol.119. - P.1113.
119. Hedderson M . Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus / M. Hedderson, E. Gunderson, A. Ferrara // *Obstet Gynecol .* – 2010/ - Vol.115(3). – P.597-604.
120. Hernandez TL. Women with gestational diabetes mellitus randomized to a higher–complex carbohydrate/ low-fat diet manifest lower adipose tissue insulin resistance, inflammation, glucose, and free fatty acids: a pilot study / TL. Hernandez, RE. Van Pelt, MA. Anderson et al. // *Diabetes Care.* – 2016. Vol.39. – P.39–42.
121. Hodnett ED. Continuous support for women during childbirth / Hodnett ED, Gates S, Hofmeyr GJ, et al. // *Cochrane Database Syst Rev.*, 2011. Issue 04.
122. Holt, R.I., Coleman, M.A., McCance, D.R. The implications of the new International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)

- diagnostic criteria for gestational diabetes / R.I. Holt, M.A. Coleman, D.R. McCance // *Diabet Med.* – 2011. – Vol.28. – P.382-385.
123. Horvath. K. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis / K. Horvath, K. Koch, K. Jeitler et al. // *BMJ.* – 2010. – Vol.340. – P.1395.
 124. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol.335(3). – P.676–682.
 125. Kenyon S. High-dose versus low-dose oxytocin for augmentation of delayed labour / S. Kenyon, H. Tokumasu, T. Dowswell et al. // *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013. Issue 02.
 126. Khattab S . Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study / S. Khattab, I. Mohsen, I. Aboulfoutouh et al // *Gynecol. Endocrinol.*, 2011.
 127. Koivusalo SB. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): a randomized controlled trial / SB. Koivusalo, K. Ronˆo, MM. Klemetti et al. // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol.39. - P.24–30.
 128. Kominiarek MA. Contemporary labor patterns: the impact of maternal body mass index / MA. Kominiarek, J. Zhang, P. Vanveldhuisen et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – P.205-244.
 129. Laughon SK. Changes in labor patterns over 50 years / SK. Laughon, DW. Branch, J. Beaver, J. Zhang // *Am J Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol.206. – P.419.
 130. Lavender T. Effect of partogram use on outcomes for women in spontaneous labour at term / T. Lavender, A. Hart, RM. Smyth // *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013. Issue 03.

131. Le Ray C. When to stop pushing: effects of duration of second-stage expulsion efforts on maternal and neonatal outcomes in nulliparous women with epidural analgesia / C. Le Ray, F. Audibert, F. Goffinet, W. Fraser // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol.201. – P.361.
132. Le Ray C. Duration of passive and active phases of the second stage of labour and risk of severe postpartum haemorrhage in low-risk nulliparous women / C. Le Ray, W. Fraser, P. Rozenberg et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2011. – Vol.158. – P.167.
133. Leary J. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world / J. Leary, D.J. Pettitt, L. Jovanovic // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol.24. – P.673-685.
134. Lindsay R. Many HAPO returns. Maternal glycemia and neonatal adiposity: new insights from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study / R. Lindsay // *Diabetes.* – 2009. – Vol.58. – P.302-303.
135. Maharaj D. Assessing cephalopelvic disproportion: back to the basics / D. Maharaj // *Obstet Gynecol Surv.* – 2010. – Vol.65. – P.387.
136. Markovic TP. Randomized controlled trial investigating the effects of a low-glycemic index diet on pregnancy outcomes in women at high risk of gestational diabetes mellitus: the GI Baby 3 Study / TP. Markovic, R. Muirhead, S. Overs et al. // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol.39. – P.31–38.
137. McIntyre HD. Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy / HD. McIntyre, DA. Sacks, LA. Barbour et al. // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol.39. – P.53–54.
138. Metzger B.E. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy / B.E. Metzger, S.G. Gabbe, B. Persson et al. // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol.33. – P.676–682.
139. Pridjian G. Update on gestational diabetes / G. Pridjian, T.D. Benjamin // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2010. – Vol.37. – P.255-267.

140. Moses R . The impact of potential new diagnostic criteria on the prevalence of gestational diabetes mellitus in Australia / R. Moses, G. Morris, P. Petocz et al. // *Med. J. Aust.* – 2011. – Vol.194(7). – P.338-340.
141. Moses RG. Pregnancy and Glycemic Index Outcomes study: effects of a low glycemic index compared with conventional dietary advice on selected pregnancy outcomes / RG. Moses, SA. Casey, EG. Quinn et al. // *Am J Clin Nutr.* – 2014. – Vol.99. – P.517–523.
142. Nelson DB. Relationship of the length of the first stage of labor to the length of the second stage / DB. Nelson, DD. McIntire, KJ. Leveno // *Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol.122. – P.27.
143. Nomura Y. Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status: effects on neurocognitive development and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring / Y. Nomura, DJ. Marks, B. Grossman et al. // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2012. – Vol.166(4). – P.337-343.
144. Obstetric care consensus no. 1: safe prevention of the primary cesarean delivery // *Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol.123. – P.693.
145. Price BB. Exercise in pregnancy: effect on fitness and obstetric outcomes-a randomized trial / BB. Price, SB. Amini, K. Kappeler // *Med Sci Sports Exerc.* – 2012. – Vol.44. – P.2263.
146. Robinson BK. Increasing maternal body mass index and characteristics of the second stage of labor / BK. Robinson, DC. Mapp, SL. Bloom et al. // *Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol.118. – P.1309.
147. Rudland VL. Identifying glucokinase monogenic diabetes in a multiethnic gestational diabetes mellitus cohort: new pregnancy screening criteria and utility of HbA1c / VL. Rudland, M. Hinchcliffe, J. Pinner et al. // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol.39. – P.50–52.
148. Salvesen KÅ. Does regular exercise in pregnancy influence duration of labor? A secondary analysis of a randomized controlled trial / KÅ. Salvesen, SN. Stafne, TM. Eggebø, S. Mørkved // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2014. – Vol.93. – P.73.

149. Scerri C. Early metabolic imprinting as a determinant of childhood obesity / C. Scerri, C. Savona-Ventura // *International Journal of Diabetes Mellitus*. – 2010. – Vol.2. – P.175-178.
150. Schoenaker DAJM, Mishra GD, Callaway LK, Soedamah-Muthu SS. The role of energy, nutrients, foods, and dietary patterns in the development of gestational diabetes mellitus: a systematic review of observational studies. *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39. – P.16–23.
151. Shields S.G. Dystocia in nulliparous women / S.G. Shields, S.D. Ratcliffe, P. Fontaine et al. / *Am. Fam. Physician*. - 2014. - Vol. 75. - №11. – P.1671-1678.
152. Sievenpiper JL. Missed follow-up opportunities using a two-step screening approach for gestational diabetes / JL. Sievenpiper, SD. McDonald, V. Grey, AC. DonWauchope // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2012. – Vol.96. – P.43–46.
153. Smyth RM. Amniotomy for shortening spontaneous labour / RM. Smyth, C. Markham, T. Dowswell // *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013. Issue 02.
154. Sugiyama T. Management of Gestational Diabetes Mellitus / T. Sugiyama // *JMAJ* . – 2011. - Vol.54(5). – P.293–300.
155. Suzuki R. Evaluation of the labor curve in nulliparous Japanese women / R. Suzuki, S. Horiuchi, H. Ohtsu // *Am J Obstet Gynecol*. – 2010. – Vol.203. – P.226.
156. Tieu J. Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health / J. Tieu, P. Middleton, A.J. McPhee, C.A. Crowther // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, 2011. Issue 04.
157. Wei S. Early amniotomy and early oxytocin for prevention of, or therapy for, delay in first stage spontaneous labour compared with routine care / S. Wei, BL. Wo, HP. QI et al. // *Cochrane Database Syst Rev.*, 2013. Issue 02.

158. Welsh A.W. Department of Maternal and Fetal Medicine / A.W. Welsh, K. Humphries, D.O. Cosgrove et al. // *Ultrasound in medicine & biology*. – 2008. – Vol. 27. – №9. – P. 1161-1170.
159. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2014. – Vol.103. – P.341–363.
160. Zhang J. Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes / J. Zhang, HJ. Landy, DW. Branch et al. // *Obstet Gynecol*. – 2010. – Vol.116. – P.1281.