**Авраменко Тетяна Василівна. Перинатальна патологія у вагітних, хворих на цукровий діабет (патогенез, клініка, прогнозування, удосконалення системи профілактики та лікування) : Дис... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. — К., 2004. — 440арк. — Бібліогр.: арк. 374-440.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Авраменко Т.В. Перинатальна патологія у вагітних, хворих на цукровий діабет (патогенез, клініка, прогнозування, удосконалення системи профілактики та лікування). – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. Київ, 2005.  Робота присвячена патогенетичному обгрунтуванню і розробці системи прогнозування, профілактики і лікування перинатальної патології при цукровому діабеті. Вперше розроблена концепція про особливості нейро-гормональної і метаболічної адаптації в системі мати-плацента-плід-новонароджений і роль її порушень у розвитку перинатальної патології; визначені фактори, що призводять до перинатальних втрат.  Отримано нові дані про стан систем, що приймають участь у становленні процесів адаптації у матері, плода і новонародженого (гіпофізарно-наднирникової, симпато-адреналової, серотонінергічної, простаноідів, нейропептидів, циклічних нуклеотидів, ендотеліальної та імунологічної), залежно від ступеня тяжкості і компенсації цукрового діабету, наявності і поширеності ангіопатій і приєднання акушерських ускладнень.  Доведена патогенетична роль ендотеліальної дисфункції у виникненні перинатальної патології. Створена математична модель і алгоритми прогнозування перинатальної патології та розроблені принципово нові підходи до лікування хворих на цукровий діабет в період гестації, удосконалена тактика ведення вагітності і пологів. Науково обгрунтована і розроблена поетапна патогенетично орієнтована диференційована система лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів та антенатальної охорони плода при цукровому діабеті у вагітних, показана її ефективність. | |
| |  | | --- | | У дисертації наведено нове вирішення наукової проблеми, що полягає у теоретичному узагальненні результатів вивчення особливостей нейро-гормональних, метаболічних та імунологічних зрушень в цілісній системі мати-плід-новонароджений при цукровому діабеті у вагітних і на цій основі – патогенетичному обгрунтуванні та розробці диференційованої системи лікувально-профілактичних заходів, нових технологій прогнозування ускладнень і удосконалення тактики ведення вагітності, пологів та антенатальної охорони плода, що буде сприяти зниженню частоти перинатальної патології і смертності.  1. Цукровий діабет у вагітних жінок супроводжується значною кількістю ускладнень вагітності, пологів та суттєвим порушенням стану новонародженої дитини, частота яких залежить від давності захворювання (r = 0,68, р < 0,05), його тяжкості (r = 0,72, р < 0,05), стадії компенсаціїї (r = – 0,76, р < 0,05), наявності діабетасоційованих (судинних) ускладнень (r = 0,81, р < 0,05), ступеня гормонально-метаболічних і імунологічних зрушень в цілісній системі мати-плод-новонароджений.  2. На основі ретроспективного аналізу встановлено закономірності і тенденції змін рівня, динаміки, структури і причин перинатальної патології і перинатальної смертності при цукровому діабеті у вагітних і доведено, що найбільш суттєвий вплив на ці показники мають тяжкість цукрового діабету (при середньому ступені – 50 , при тяжкому – 139 ), рівень його компенсації (27,8 – при компенсації, 324 – при декомпенсації), наявність універсальної ангіопатії (328,1 ), приєднання прееклампсії (177,2 ).  3. У вагітних, хворих на цукровий діабет, знижена секреторна активність -клітин інсулярного апарату і підвищена функція -клітин підшлункової залози, у плода, навпаки, відмічається збільшення секреції інсуліну і зниження рівня глюкагону. При перинатальних втратах незадовго до загибелі плода значно знижується рівень імунореактивного інсуліну і глюкагону в крові матері, у навколоплодових водах і пуповинній крові.  4. При тяжких ступенях цукрового діабету, обтяжених наявністю універсальної ангіопатії, має місце порушення адаптаційних процесів в материнсько-плодовому комплексі, свідченням чого є зміни показників основних систем, що приймають участь у формуванні компенсаторно-пристосувальних реакцій, а саме: гіпофізарно-наднирникової (зниження в крові жінок концентрації АКТГ, пролактину, кортизолу; зростання рівня АКТГ і зменшення кортизолу в навколоплодових водах і пуповинній крові), симпато-адреналової (у вагітної – зменшення загальної кількості катехоламінів, дисбаланс в системі адреналін–норадреналін, активація медіаторної ланки, зниження активності дофамінергічної системи; у плода – підвищення активності адреналового компоненту і рівня дофаміна) та серонінергічної (зниження рівня серотоніну в крові матері і плода).  5. При компенсації і субкомпенсації цукрового діабету має місце компенсаторна активація аденілатциклазної системи у матері і у плода, про що свідчить високий вміст циклічного аденозинмонофосфату; декомпенсація захворювання супроводжується зниженням рівня цАМФ у вагітної і у дитини в результаті порушення резервних можливостей цієї системи. Найбільш низькі показники визначаються у жінок, у яких вагітність закінчилась перинатальними втратами.  6. Рівень нейропептидів (-ендорфіну та метенкефаліну) у вагітних і роділь, хворих на цукровий діабет в стадії компенсації, та у їх плодів підвищений. З наростанням тяжкості захворювання вміст опіоідних пептидів в крові вагітної знижується, а плода, навпаки, збільшується. При тяжкій гіпоксії плода або асфіксії в пологах рівень -ендорфіну та метенкефаліну досягає критичної межі і по типу реакції аутоагресії обумовлює пригнічення функції серцево-судинної та дихальної систем, що може призвести до мертвонародження або ранньої неонатальної загибелі дитини.  7. Цукровому діабету притаманні істотні зрушення в системі ейкозаноідів, глибина яких залежить від тяжкості і компенсації цукрового діабету, наявності та вираженості діабетичних ангіопатій: значне зниження рівня простаноідів депресорної і антиагрегатної дії (ПГЕ2 у 2 рази, простацикліну у 1,3 рази) і зростання концентрації простаноідів з вазоконстрикторним і агрегантним ефектом (ПГF2 у 1,5 рази і тромбоксану у 1,6 рази), що призводить до дисбалансу в цій системі, свідченням чого є збільшення співвідношень ПГF2/ ПГЕ2 більш ніж у 4 рази та ТхВ2/ ПГІ2 більш ніж у 3 рази порівняно з показниками здорових. При тяжких ступенях цукрового діабету в динаміці вагітності значно підвищується питома вага простагландинів вазоконстрикторної дії, що сприяє розвитку судинних ускладнень, тяжкої прееклампсії, порушень матково-плацентарної і плодової гемодинаміки і в результаті – стану плода.  8. У вагітних, хворих на цукровий діабет, має місце виражена ендотеліальна дисфункція, проявом чого є значне зростання в крові концентрації ендотеліну-1 і зниження рівня вазорелаксуючих субстанцій – оксиду азоту і L-аргініну. Доведена патогенетична роль ендотеліальної дисфункції у розвитку перинатальної патології.  9. Універсальна ангіопатія при цукровому діабеті розвивається на фоні вираженої аутоімунної агресії, про що свідчить високий титр антифосфоліпідних антитіл (АФЛА). У хворих з високим рівнем АФЛА значно зростає частота тяжких форм прееклампсії, загрози переривання вагітності, гіпоксії плода, народження дітей в стані асфіксії, синдрому дихальних розладів, порушення мозкового кровообігу, що призводить до збільшення перинатальної захворюваності і смертності. Виражена активація продукції IgM i IgG АФЛА до кардіоліпіну, фосфатидилхоліну і сфінгомієліну у вагітних з цукровим діабетом може бути прогностичною ознакою, що вказує на можливість несприятливого перебігу вагітності і перинатальних втрат.  10. Перцентильний підхід до комплексної оцінки стану фетоплацентарного комплексу дозволяє більш точно визначити ступінь відхилення показників від нормативних. У жінок з тяжким перебігом захворювання відмічається зниження рівня як плодових (естріол нижче 35 рс – перцентильного рівня), так і плацентарних гормональних фракцій (плацентарний лактоген і прогестерон – нижче 20 рс), а також нерівномірне зростання розмірів плода: уповільнення росту з 16-21 тижня гестації (нижче 35 рс) і прискорення їх росту (більше 90 рс) після 26 тижнів вагітності.  Існує тісна залежність між рівнем глікемії вагітної і станом фетоплацентарного комплексу: гіпоглікемія у ІІ, ІІІ триместрах вагітності призводить до зменшення БПР головки, СДЖ і СДГ плода (нижче 25 рс) і зниження рівня плацентарного лактогену (до 10 рс); при наростанні глікемії (вище 12 ммоль/л, глікозольованого гемоглобіну – більше 12 %) медіана цих параметрів підвищується (вище 75 перцентильного рівня).  11. При цукровому діабеті у вагітних суттєво порушується матково-плацентарна та плодова гемодинаміка. З наростанням ступеня тяжкості спочатку змінюється матково-плацентарний кровоток, в подальшому при декомпенсації захворювання, особливо при універсальній ангіопатії, приєднуються порушення і плодової гемодинаміки.  Нульовий або ретроградний (від'ємний) кровоток в аорті плода зі зниженням числових показників судинного опору в басейні середньої мозкової артерії призводить до порушення мозкового кровотоку, вказує на критичний стан плода і можливу його антенатальну загибель.  12. Математично доведено, що існує тісний зв'язок між показниками метаболічно-гормонального гомеостазу вагітної і частотою та тяжкістю перинатальної патології, про що свідчить високий коефіцієнт кореляції між ними. Найбільш суттєво на стан плода і новонародженого впливають ендотеліальна дисфункція (коефіцієнт кореляції для L-аргініну r = – 0,8, оксиду азоту r = – 0,78), зміни в системі ейкозаноідів (для простагландину F2 r = 0,74, простацикліну r = – 0,79 і тромбоксану r = 0,82) та наявність антифосфоліпідного синдрому (IgM АФЛА до кардіоліпіну r = 0,84, IgM АФЛА до фосфадитилхоліну r = 0,72). Побудовані на цій основі алгоритми прогнозування за 18 найбільш інформативними показниками дозволяють прогнозувати можливість перинатальних втрат з точністю 92 %.  13. Включення в комплексну терапію вагітних з цукровим діабетом, крім раціональної інсулінотерапії, засобів, спрямованих на нормалізацію гормонально-метаболічних порушень у материнсько-плодовому комплексі, мембраностабілізуючих препаратів ендотелійпротекторної дії (глутаргін або молсидомін, омега-3-поліненасичені жирні кислоти – епадол і фосфатидилхолінові ліпосоми – ліпін) сприяє відновленню функції клітинних мембран, зменшенню ступеня ендотеліальної дисфункції і дисбалансу в системі простаноідів, покращенню матково-плацентарного і плодового кровотоку, стану гіпофізарно-наднирникової і серотонінергічної системи, а також інсуліно-глюкагонового фону вагітної і плода.  14. Розроблена система лікувально-профілактичних заходів, яка включає індивідуальне прогнозування порушень стану плода та новонародженого, удосконалену тактику ведення вагітності, пологів і спеціалізованої допомоги хворим на цукровий діабет, диференційовану медикаментозну терапію і санаторно-курортну реабілітацію за спеціально створеними програмами, поліпшує перебіг основного захворювання, вагітності і пологів, дозволяє знизити частоту прееклампсії (до 24,2 % проти 42,3 % у групі порівняння), загрози переривання вагітності (9,7та 34,7 % відповідно), гіпоксії плода (9,7 проти 46,2 %), асфіксії новонародженого (22,6 і 67,3 %), перинатальної смертності (32,3 проти 115,5 в групі порівняння), що дає підставу рекомендувати її до широкого впровадження в роботу родопомічних закладів. | |