 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА „ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

### Мединський Ярема Тарасович

##### УДК 618.3/5+618.1+616-053.31:616.379-008.64

**Плацентарна недостатність і її корекція у вагітних хворих на цукровий діабет 1 типу**

14.01.01 − акушерство і гінекологія

### **Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

###### Київ - 2009

#### Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, Державній установі „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України”

**Наукові керівники:** доктор медичних наук, професор

**Авраменко Тетяна Василівна**,

Державна установа „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України” (м.Київ), завідувач відділення акушерської кардіології;

доктор медичних наук, професор

**Плешанов ЄВген валентинович**,

Львівський національний медичний університет ім.Д.Галицького (м.Львів), професор кафедри ендокринології і клінічної фармакології.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**Гнатко Олена Петрівна**,

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2;

доктор медичних наук, професор

**романенко тамара григорівна**,

Національна медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика МОЗ України (м.Київ), професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології.

Захист дисертації відбудеться “ 01 “ грудня 2009 року

о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України” (04050, м.Київ, вул. Мануїльського, 8).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державної установи „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України” (04050, м.Київ, вул. Мануїльського, 8).

Автореферат розісланий “ 15 ” вересня 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Л.В.Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Прогрес сучасної перинатології виявив нові проблеми, пов'язані з гестаційним процесом і антенатальною охороною плода (Н.Г.Гойда та інш., 1999; О.М.Лук'янова, 2002; Ю.П.Вдовіченко та інш., 2005). Тенденції наукових досліджень останніх років наводять на думку, що профілактика і лікування загрозливих станів плода неможливі без чітких уявлень про патогенез плацентарної недостатності (И.С.Сидорова, 2000; Ю.С.Паращук та інш., 2001; В.О.Ситнікова та інш., 2005).

Плацентарна недостатність (ПН) є найпоширенішею патологією вагітності, яка виявляється у 30 % вагітних, і займає провідне місце серед причин перинатальної захворюваності та смертності (20 % випадків перинатальної смертності безпосередньо пов'язано з патологією плаценти) (Г.К.Степанковская и др., 2000; С.С.Лубяная и др., 2001; О.К.Аржанова и др., 2002; В.Є.Дашкевич та інш., 2004).

Багато авторів вказують на плацентарну недостатність як на одну з основних причин порушення стану плода при цукровому діабеті (ЦД) у матері (В.М.Гурьева, 2000; М.М.Шехтман и др., 2001; Н.Ю.Арбатская, 2002; О.Н.Аржанова и др., 2006).

У патогенезі плацентарної недостатності суттєва роль належить судинному фактору, що набуває особливого значення при ЦД у матері, так як відомий пошкоджуючий вплив цього захворювання на стан судин та процеси циркуляції крові (И.И.Дедов и др., 2003; И.Н.Бокарев и др., 2006; Н.В.Боровик и др., 2006). Цукровий діабет – одна з основних медико-соціальних проблем сучасного суспільства, що зумовлено високою захворюваністю та поширеністю ЦД і частим розвитком хронічних мікро- та макросудинних ускладнень (М.И.Балаболкин, 2000; И.И.Дедов, 2000; В.І.Медведь, 2003; S.Wild et al., 2004).

У зв'язку з вищевикладеним, важливим уявляється вивчення патогенетичної ролі судинного фактору у механізмах розвитку плацентарної недостатності у вагітних, хворих на ЦД, що повинно стати теоретичним підгрунтям для удосконалення тактики ведення вагітності, методів профілактики і лікування акушерських ускладнень. Можна сподіватись, що такі розробки дозволять істотно знизити перинатальні втрати і помітно поліпшити (з огляду на поширеність патології) популяційні перинатальні показники в країні.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України” і є фрагментом комплексної НДР „Удосконалити систему спеціалізованої медичної допомоги вагітним з цукровим діабетом та поліорганними гемодинамічними порушеннями” (№ держ. реєстрації 01.02U01066) та завдань Державної комплексної програми „Цукровий діабет”.

**Мета роботи** – знизити рівень перинатальних порушень у хворих на цукровий діабет на основі встановлення ролі судинного фактору у формуванні плацентарної недостатності, розробки та впровадження комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

**Задачі дослідження.**

1. Встановити частоту плацентарної недостатності, особливості перебігу вагітності, стану плода і новонародженого у вагітних, хворих на цукровий діабет, за даними пологів родопомічних закладів м.Львів за 10 років.
2. Дослідити морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти у жінок з цукровим діабетом з визначенням рівня експресії проліферативно-клітинно-нуклеарного антигену.
3. Оцінити гормональну функцію плаценти та стан плода у жінок з цукровим діабетом
4. Визначити роль судинного фактору у розвитку плацентарної недостатності при цукровому діабеті (за показниками системи простаноідів та ендотеліальної функції та стану матково-плацентарно-плодової гемодинаміки).
5. Встановити діагностичні критерії тяжкої плацентарної недостатності та формування мікросомії.
6. Удосконалити комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на попередження та корекцію плацентарної недостатності при цукровому діабеті у жінки, вивчити його ефективність.

*Об’єкт дослідження* – плацентарна недостатність у вагітних, хворих на цукровий діабет 1 типу

*Предмет дослідження* – вагітність і пологи, стан плода і новонародженого у вагітних, хворих на цукровий діабет 1 типу, стан системи простаноідів та ендотеліальної функції, морфологічні, гістохімічні та гормональні показники стану плаценти, плацентарно-плодова гемодинаміка.

*Методи дослідження*: загальноклінічні, інструментальні, радіоімунологічні, біохімічні, морфологічні, гістохімічні статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше встановлено частоту плацентарної недостатності, особливості перебігу вагітності, стану плода і новонародженого, визначені фактори ризику цього ускладнення вагітності при ЦД у жінки.

Виявлені патоморфологічні і гістохімічні особливості плаценти, які є субстратом плацентарної недостатності при цукровому діабеті. Показано, що вираженість порушень структури плаценти (зміни ендотеліальних клітин, деструктивні зміни ендотеліоцитів, збільшення розмірів мітохондрій, деструкція їх крист, потовщення базальної мембрани) залежить від ступеня тяжкості ЦД. Вперше імуногістохімічними дослідженнями виявлена підвищена проліферативна активність, більш виражена у стромі та епітелії ворсин і менше у ендотелії фетальних судин, що може свідчити про недостатність компенсаторно-адаптивних процесів в ендотеліїі, яка є однією з патологічних ланок порушення стану і розвитку плода, формування мікросомії.

Вперше показано, що при цукровому діабеті плацентарна недостатність яка проявляється порушеннями гормональної функції плаценти з ранніх термінів вагітності (зниження плацентарних та плодових гормонів та альфа-фетопротеїну) негативно позначається на стані плода і в тяжких випадках призводить до формування мікросомії.

Вперше встановлено глибокий дизбаланс судинорегулюючих систем, який проявляється порушенням їх рівноваги в бік вазоконстристикції, на що вказує значне зростання співвідношень ендотелін/оксид азоту та тромбоксан/простациклін, що відіграє важливу роль в патогенезі діабетичної мікросомії плода. Порушення рівноваги судинорегулюючих систем при мікросомії плода у вагітних з цукровим діабетом призводять до глибоких порушень не тільки матково-плацентарного, а й - плодово-плацентарного кровотоку, результатом чого є порушення стану плода і новонародженого.

В результаті вперше проведеної оцінки специфічності та чутливості 44 показників, які можуть бути маркерами тяжкої плацентарної недостатності та формування мікросомії, встановлено значну інформативність таких показників, як співвідношення ендотелін-1/NO та тромбоксан/простациклін, що підтверджує провідну роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі розвитку мікросомії.

Результати проведених досліджень створили теоретичні передумови для удосконалення комплексу лікувально-профілактичних заходів для вагітних з цукровим діабетом та високим ризиком формування тяжкої плацентарної недостатності.

**Практичне значення одержаних результатів.** Для практичної охорони здоров'я запропоновані фактори ризику плацентарної недостатності при цукровому діабеті у жінки. Розроблено та впроваджено в практику комплекс критеріїв прогнозу розвитку діабетичної мікросомії плода, що включає визначення у І половині вагітності прогестерону, естріолу, альфа-фетопротеїну і співвідношення ендотелін/оксид азоту. Обгрунтований та впроваджений в практику роботи родопомічних закладів комплекс лікувально-профілактичних заходів з включенням мілдронату та кверцетину, що дозволяє зменшити частоту ускладнень вагітності, порушень стану плода і новонародженого.

**Впровадження результатів досліджень в практику.** Результати роботи впроваджені у практику роботи лікувальних закладів м.Києва, Полтавської, Харківської, Чернівецької, Дніпропетровської та Тернопільської областей.

Наукові розробки та матеріали дисертації використовуються на курсах інформації та стажування „Ведення вагітності та пологів при екстрагенітальній патології” при ДУ „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України”.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто вибрано тему роботи, визначено мету, завдання та напрямки дослідження, при плануванні роботи проведено патентний пошук та аналіз наукової літератури за темою дисертації. Здійснено відбір тематичних хворих, проведено їх клініко-параклінічне обстеження, сформовано дослідні групи. Всі лабораторні та інструментальні дослідження виконані автором та за його участю. Особисто проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовані висновки, обгрунтовані практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорені на: Всеукраїнській науково-практичній конференції „Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии” (Судак, 2006), ХІІ з'їзді акушерів-гінекологів України з міжнародною участю „Репродуктивне здоров'я в ХХІ столітті” (Донецьк, 2006), міжнародній конференції з перинатології "Проблеми перинатальної медицини та безпечного материнства" (Київ, 2007), Всеукраїнському науковому форумі в рамках виставки "Здорова нація 2007" (Київ, 2007), наукових конференціях ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України" (2006, 2007).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 6 робіт у фахових журналах. За матеріалами роботи отримано патент на корисну модель „Спосіб прогнозування діабетичної мікросомії плода у і половині вагітності” (Пат. України 36319, Київ, 2008).

**Об'єм і структура дисертації.** Дисертація викладена на 186 сторінках тексту і складається з вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 356 посилань і займає 36 сторінок, та додатку. Робота ілюстрована 24 таблицями, 31 рисунком, які займають 7 сторінок.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Для вирішення поставлених задач проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 90 вагітних жінок, в тому числі 70 хворих на ЦД (основна група) і 20 – здорових жінок без ПН (контрольна група). Для перевірки припущення, що, при цукровому діабеті проявом декомпенсованої плацентарної недостатності є формування мікросомального типу плода, всіх обстежених вагітних розділи на дві групи, 1 група – 11 жінок, у яких пізніше діагностовано мікросомальний тип розвитку плода, 2 група – 58 жінок з проявами макросомального типу розвитку плода.

Проведений клініко-статистичний аналіз частоти плацентарної недостатності та особливостей перебігу основного захворювання, вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при цукровому діабеті у матері за даними 111 історій пологів пологового відділення ОКЛ м.Львова за 10 років.

Ефективність комплексу лікувально-профілактичних заходів вивчена у 40 вагітних, хворих на ЦД, з первинною плацентарною недостатністю та високим ризиком розвитку мікросомії. З них 20 жінкам (основна група) спеціалізована медична допомога надавалась відповідно до удосконаленої системи заходів. Групу порівняння склали 20 хворих, яких лікували згідно з Протоколом "Ведення вагітності у хворих на передгестаційний цукровий діабет" (Наказ МОЗ № 582 від 15.12.2003). При розподілі жінок на групи використано принцип рандомізації.

Вміст естріолу і прогестерону в крові вивчався імуноферментним методом за допомогою наборів фірми “Amersham Pharmacia Biotech” (Великобританія) згідно інструкції, що додається.

Радіоімунологічний аналіз вмісту плацентарного лактогену в крові проведений за допомогою наборів Інституту біоорганічної хімії АН Білорусі РІО-ІНС-ПГ-125j.

Вміст альфа-фетопротеїну (АФП) в крові жінок вивчався в медичній лабораторії «Синево Україна» на апараті Cobas 6000 (Roshe Diagnostics) з використанням оригінальних реактивів Roche Diagnostics (Німечина).

Для визначення стану системи простаноідів вивчали вміст простацикліну та тромбоксану. У зв'язку з тим, що простациклін (ПГІ2) та тромбоксан А2 є дуже нестійкими сполуками, які швидко перетворюються у більш стабільні речовини 6-Кето-ПГF1α та тромбоксан В2 (ТхВ2), рівні саме цих речовин і досліджувались шляхом імуноферментного аналізу за допомогою наборів фірми “Amеrsham Pharmacia Biotech” (Великобританія) згідно інструкції, що додається.

Для оцінки ендотеліальної функції оцінювали вміст в крові жінок оксиду азоту та ендотеліну-1. Вміст нітратів та нітритів визначався за методом Гриса (Lyall F. і співавт., 1995). Рівень ендотеліну-1 (Ет-1) в крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів Endothelin-1 ELISA system (code RPN 228) виробництва “Amеrsham Pharmacia Biotech” (Великобританія).

Для оцінки стану плода записували кардіотокограму, викорис­товуючи при цьому кардіомонітор фірми "Biomedica" (Італія). З метою інтерпретації кардіотокограм використовувалась бальна система оцінки Fisher W.M. (1976).

Стан плода оцінювали за його біофізичним профілем (БПП) за A.M.Vintzileos і співавт. (1987).

Методом допплерографії визначали стан матково-плацентарного і плодового кровотоку. Ультразвукове і допплерометричне дослідження здійснювали за допомогою апарату "Aloka SSD-2000", який оснащено блоком пульсуючої хвилі і функцією кольорового допплеровського картирування. Для оцінки кривих швидкості кровотоку в маткових артеріях, артерії пуповини, аорті і середній мозковій артерії плода вираховували індекс резистентності (ІР) і пульсаційний індекс (ПІ).

Стан новонароджених оцінювали за шкалою Апгар, а також за показниками фізичного розвитку і перебігу неонатального періоду.

Проведено патоморфологічні дослідження 38 плацент, з них 28 плацент жінок з ЦД та плацентарною недостатністю (основна група), 10 плацент соматично здорових жінок склали контрольну групу. При патоморфологічному дослідженні плацент використано органометричні, макроскопічні та загальногістологічні методи. Проведено електронномікроскопічне дослідження плацентарного бар'єру у 28 вагітних, хворих на ЦД, з урахуванням ступеня тяжкості захворювання: 4 плаценти від жінок з ЦД легкого ступеня, 11 – середнього ступеня та 13 – тяжкого ступеня. Застосовано також імуногістохімічні методи - непрямий стрептавідин - пероксидазний метод виявлення експресії проліферативно-клітинно-нуклеарного антигену (PCNA). Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах, від 0 до 3 балів.

Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням стандартних і спеціалізованих програм методами, прийнятими в біології і медицині (С.Н.Лапач та співавт., 2000). Враховуючи невідповідність розподілів досліджуваних числових параметрів нормальному закону (Гауса), використовували непараметричні методи математичної статистики, зокрема перцентильний підхід.

**Результати досліджень та їх обговорення.**

Проведений клініко-статистичний аналіз частоти плацентарної недостатності при цукровому діабеті у жінки за даними 111 історій пологів пологового відділення ОКЛ м.Львова за 10 років показав, що протягом всього періоду спостереження зберігається незмінно високою частота ПН, яка коливалась від 50,0 до 90,0 % і в середньому за 10 років склала 72,1 %.

Для визначення факторів ризику та ролі ПН у порушенні перебігу вагітності, пологів та стану новонародженого при цукровому діабеті у жінки подальший клініко-статистичний аналіз проведено по групам жінок з проявами ПН (80 жінок) та без (31 жінка).

У групі з ПН дещо менший відсоток жінок віком до 20 років (7,5 проти 12,9 %), 2 (2,5 %) жінки цієї групи біли старші за 40 років, тоді як у групі без цього ускладнення жінок такого віку не було. Серед жінок з ПН було достовірно більше повторновагітних (61,3 проти 38,7 %, р < 0,05). Акушерсько-гінекологічний анамнез був обтяженим у 48 (60,0 %) жінок з ПН проти 13 (41,9 %) – без ПН (р < 0,05).

Тяжкий ступінь ЦД відмічено у 83,5 % проти 58,1 % жінок без ПН (р < 0,05), декомпенсація ЦД – у 35,0 проти 19,4 % відповідно (р < 0,05), тривалість діабету більше 10 років – у половини жінок з ПН проти 19,4 % без (р < 0,05). Цьому відповідала і суттєво вища частота ускладнень діабету (р < 0,05).

Вагітність при наявності плацентарної недостатності супроводжувалась суттєво вищою частотою ускладнень. Так, відмічена в три рази вища частота маловоддя (11,3 проти 3,2 %, р < 0,05) та прееклампсії (73,8 проти 29,0 %, р < 0,05). Суттєво вищою була також частота загрози переривання вагітності (70,0 проти 41,9 %, р < 0,05) та дистресу плода (75,0 проти 48,4 %, р < 0,05).

Дуже важливо підкреслити той факт, що у жінок без плацентарної недостатності не спостерігалось жодного випадку перинатальної смертності, тоді як при цьому ускладненні вагітності стався 1 (1,25 %) пізній викидень, 7 (8,75 %) випадків антенатальної загибелі плода, 2 (2,5 %) – інтранатальної і 3 (3,75 %) дитини загинули в ранньому неонатальному періоді.

Тобто, при плацентарній недостатності у жінок, хворих на ЦД, перинатальна смертність склала 162,5 ‰ (антенатальна – 87,5 ‰, інтранатальна – 25,0 ‰, неонатальна – 37,5 ‰). Найбільшу питому вагу у структурі перинатальної смертності складає антенатальна смертність (58,3 %), що вказує на те, що резервом зниження перинатальної смертності при цукровому діабеті є підвищення ефективності лікування плацентарної недостатності.

Ускладнений перебіг вагітності негативно позначився на стані дітей при народженні. Суттєво більше дітей від матерів з ПН народилось в стані асфіксії різного ступеня тяжкості (81,3 проти 61,3 %, р < 0,05), при цьому у стані тяжкої асфіксії було в 2 рази більше новонароджених. Ознаки мікросомії у дітей достовірно частіше зустрічались при ПН у матері (39,4 проти 9,7 %, р < 0,05).

Отже, факторами ризику розвитку ПН при цукровому діабеті у жінки можна вважати повторні вагітності (61,3 проти 38,7 % без ПН, р < 0,05), обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (60,0 проти 41,9 %, р < 0,05), тяжкий ступінь основного захворювання (83,5 проти 58,1 %, р < 0,05), декомпенсація ЦД (35,0 проти 19,4 %, р < 0,05), тривалість діабету більше 10 років (50,0 проти 19,4 %, р < 0,05), наявність ускладнень діабету: ангіопатія сітківки, нейропатія, нефропатія (77,5 проти 45,2 %, р < 0,05).

При патоморфологічному дослідженні плацент виявлено ряд структурних особливостей, вираженість яких залежала від ступеня тяжкості та стадії компенсації ЦД. Макроскопічно маса більшості плацент була збільшена за рахунок повнокров'я судин та набряку в стромі ворсин і збільшення кількості ішемічних інфарктів, що гістологічно відповідає некрозам епітелію ворсин з крововиливами в міжворсинчастий простір. Мікроскопічно, поряд із гострим порушенням кровообігу вогнищевого характеру, у вигляді крововиливів по поверхні децидуальної оболонки та під нею, під хоріонічну оболонку, а також крововиливи в міжворсинчастий простір, спостерігається відставання у формуванні ворсинчастого хоріона у вигляді варіантів незрілості за типом проміжних диференційованих ворсин, хаотично склерозованих ворсин та дисоційованого розвитку котиледонів, що призвело до скорочення дифузної поверхні ворсинчастого хоріону, площі синцитіотрофобласта і обсягу міжворсинчастого простору і сприяло виникненню хронічної плацентарної недостатності.

У плацентах від жінок з фізіологічним перебігом вагітності, у ІІІ триместрі, при імуногістохімічному дослідженні на РСNА, відмічалася слабо виражена та помірна експресія (1 – 2 бали) в ядрах синцитіотрофобласту ворсин різного калібру та клітин строми ворсин. Розповсюдженість реакції – 1 бал.

У 78,6 % плацент жінок з цукровим діабетом відмічаються більш виразні проліферативні процеси, як в синцитії, фібробластах строми ворсин, так і в ендотелії судин, що підтверджується виразною та помірною експресією PCNA (2-3 бали) в ядрах клітин строми, синцитію і ендотелію судин. Розповсюдженість реакції від 2 до 3 балів.

Таким чином, на фоні виявлених змін в структурах плацентарного бар'єру відмічається високий ступінь експресії та розповсюдженості PCNA, в ядрах епітелію, клітин строми та ендотелію судин, що свідчить про порушення процесів регенерації. Більш виражена проліферативна активність у стромі та епітелії судин, і менше – у ендотелії фетальних судин можливо свідчить про недостатність компенсаторно-адаптивних процесів в ендотелії і є однією з патологічних ланок порушення стану і розвитку плода, формування мікросомії.

Для перевірки припущення, що при ЦД проявом декомпенсованої плацентарної недостатності є формування мікросомального типу плода, окремо виділено групу жінок, у яких пізніше діагностовано мікросомальний тип розвитку плода.

Дослідження рівню в крові вагітної основних плацентарних гормонів в динаміці вагітності виявили порушення функціональної активності фетоплацентарного комплексу при мікросомії плода.

У цих жінок протягом вагітності не спостерігалось стабільного росту плацентарного лактогену, характерного для здорових жінок та жінок 2 групи, що вказує на дисфункцію плацентарного комплексу. У тих жінок, у яких відбулась антенатальна загибель плода спостерігались знижені значення плацентарного лактогену з 14 до 20 тижнів гестації (нижче 30 перцентиля), що може вказувати на виснаження функціональних можливостей плаценти.

У жінок 1 групи у терміні 21 тиждень значення прогестерону почали знижуватись і до 32-34 тижня досягали рівня 25 перцентиля, тоді як у жінок 2 групи його значення було не менше нормативу. У тих жінок, у яких відбулась антенатальна загибель плода, починаючи з 8-10 тижня вагітності, рівні прогестерону не підвищувались вище 25 перцентиля і відмічались епізоди падіння його рівня нижче 15 перцентиля, що вказує на функціональну неспроможність плаценти.

Протягом всього терміну вагітності у жінок 1 групи рівень естріолу був стабільно зниженим, що вказує на більш суттєві порушення стану плацентарного комплексу і, що особливо важливо, на страждання плода. Різке зниження до 10 перцентиля і нижче рівня естріолу спостерігалось у жінок, у яких пізніше сталась загибель плода.

Рівень АФП у жінок з ЦД нижчий відносно медіани показників здорових жінок. При цьому у жінок, що народили дітей з мікросомією (рис. 1) уже на 8-10 тижні значення показника достовірно нижче порівняно з показником жінок 2 групи (5,9±0,6 проти 7,3±0,5 нг/мл у жінок 2 групи, p < 0,05 при медіані 8,5 нг/мл), таке ж співвідношення зберігається і в 14-15 тижнів гестації.

Рисунок 1 – Рівні АФП у вагітних, хворих на ЦД, нг/мл

У 2 жінок, у яких в ранні терміни сталась загибель плода, відмічено різке падіння рівня АФП у 8-10 тижнів вагітності (на 80 % відносно медіани).

При аналізі даних фетометрії встановлено, що мікросомальний тип розвитку плода формується вже з 20 тижня вагітності, що проявляється зниженням насамперед БПР та СДГ до 25 перцентиля. При мікросомії навіть в кінці вагітності значення СДЖ дещо нижчі за 50 перцентиль.

Декомпенсований стан плода (менше 5 балів за оцінкою КТГ згідно шкали Fisher W.M.) при мікросомії відмічався на 60 % частіше ніж при макросомії (30,0 проти 18,8 % відповідно, р < 0,05). Суттєві порушення стану плода також підтверджуються оцінкою БПП: у жінок 1 групи всі ознаки та сумарна оцінка суттєво знижені (4,5±0,6 проти 6,4±0,5 балів, p < 0,05).

Перебіг раннього неонатального періоду у дітей, що внутрішньоутробно розвивались в умовах хронічної плацентарної недостатності, характеризувався високою частотою синдромів дизадаптації. У дітей з мікросомією достовірно вища ніж у новонароджених з макросомією частота РДС (72,7 проти 56,9 % відповідно, p < 0,05) та порушень з боку центральної нервової системи (63,6 проти 50,0 % p < 0,05). Також відмічена висока частота жовтяниць (p < 0,05).

За отриманими нами даними, у вагітних 1 групи у І половині вагітності рівень Ет-1 достовірно вищий, ніж у жінок з макросомією плода (20,3±1,9 проти 13,6±1,7 пг/мл відповідно, p < 0,05). Виявлене різке збільшення (більш ніж у 3 рази порівняно з рівнем здорових жінок) співвідношення Ет-1/NO у вагітних з мікросомією вказує на порушення балансу між вазоконстрикторами і вазодилататорами. У ІІ половині вагітності спостерігалось поглиблення ендотеліальної дисфункції (табл.1), на що вказувало підвищення рівня ендотеліну, зниження концентрації NO та підвищення співвідношення Ет-1/NO, на 41,1 % відносно І половини вагітності у жінок 1 групи, що було у 5 разів вище ніж в контролі.

Таблиця 1

Показники ендотеліальної функції та системи простаноідів в крові вагітних з цукровим діабетом у ІІ половині вагітності

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група вагітних | | |
| Контрольна | 1 | 2 |
| Ет-1, пг/мл | 8,4±1,5 | (25,7±1,9)\*^ | (18,2±1,7)\* |
| NO, γ/моль | 3,5±0,6 | (1,6±0,2)\* ^ | (2,1±0,1)\* |
| Ет-1/NO | 2,5±0,7 | (15,8±2,0)\*^ | (8,3±1,7)\* |
| ПГI2, пг/мл | 103,2±10,3 | (32,6±3,7)\*^ | (77,4±4,2)\* |
| ТхВ2, пг/мл | 43,1±6,4 | (103,6±4,3)\* ^ | (80,3±3,4)\* |
| ТхВ2, / ПГІ2 | 0,4±0,2 | (3,3±0,6)\* ^ | 1,2±0,5 |

Примітки:

1. \* - різниця достовірна щодо вагітних контрольної групи (p<0,05),
2. ^ - різниця достовірна щодо вагітних 2 групи (p < 0,05).

Уже в І половині вагітності, у жінок хворих на ЦД, відмічено зниження концентрації в крові вазодилататора – простацикліну та підвищення вазоконстриктора – тромбоксану, при чому рівень тромбоксану у жінок 1 групи на 34,2 % перевищував відповідний показник жінок 2 групи (p < 0,05). На суттєвий дисбаланс вказаних показників у жінок з мікросомією плода вказує збільшення співвідношення тромбоксан/простациклін більш ніж у 4 рази порівняно зі здоровими жінками. У ІІ половині вагітності відмічено ще більш глибокі порушення в системі простаноідів (див. табл.1). Співвідношення тромбоксан/простациклін у вагітних з мікросомією збільшилось на 30 % відносно І половини вагітності, його значення було у 8 разів вище, ніж у здорових жінок.

За отриманими результатами УЗД-дослідження, у жінок з макросомією зміни гемодинаміки в системі “мати-плацента-плід” торкаються лише матково-плацентарного кровообігу, на що вказує підвищення пульсаційного та резистентного індексів артерій плаценти та стінки матки (p < 0,05). При мікросомії порушення поширюються на кровообіг у судинах плода: підвищується резистентність артерій пуповини, аорти плода та мозкових артерій (p < 0,05). Так, ПІ в аорті плода склав 1,792±0,047 проти 1,656±0,050 у жінок 2 групи (р < 0,05). Спостерігається зростання максимальної швидкості кровотоку у венозній протоці. Випадки нульового або реверсного кровотоку спостерігались у 27,3 % жінок проти 5,2 % при макросомії, що вказує на критичний стан плода і є прогностично найбільш несприятливою ознакою.

Проведена оцінка специфічності та чутливості показників, які можуть бути маркерами тяжкої плацентарної недостатності та формування мікросомії, підтвердив провідну роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі розвитку мікросомії (рис. 2). Чутливість та специфічність таких показників, як підвищення співвідношень ендотелін-1/NO у І та ІІ половині вагітності та тромбоксан /простациклін у ІІ половині, досягає 90 %.

Для удосконаленого комплексу лікувально-профілактичних заходів при ЦД у вагітної ми підбирали препарати, які володіють здатністю нормалізовувати ендотеліальні порушення: мілдронат та кверцетин.

Мілдронат – аналог гама-бутиробетаїну, пригнічує гама-бутиробетаїнгідроксиназу, знижує синтез карнітину, в результаті чого посилено синтезується гама-бутиробетаїн, який має вазодилатуючі властивості. Мілдронат попереджує накопичення токсичних продуктів обміну речовин, активує альтернативний механізм енергозбереження (анаеробний гліколіз).

Кверцетин – представник біофлавоноїдів, має антиоксидантний вплив, поліпшує кровообіг, здатний нормалізувати артеріальний тиск і стимулювати вивільнення інсуліну, пригнічувати синтез тромбоксану. Існують дані про естрогеноподібну дію препарату.

Рисунок 2 – Чутливість та специфічність найбільш значимих діагностичних тестів мікросомії при цукровому діабеті у жінки

Для вагітних з ЦД пропонується наступна схема діагностичних і лікувально-профілактичних заходів. У 8-10 тижнів вагітності необхідно визначити вміст прогестерону, естріолу та альфа-протеїну, ендотеліну-1, оксиду азоту. При рівні прогестерону менше 25 перцентиля та одночасному зменшенні естріолу менше 20 перцентиля або альфа-фетопротеїну менше 6 нг/мл., що вказує на формування первинної плацентарної недостатністі, розраховується співвідношення ендотелін-1/оксиду азоту, підвищення якого більше 10 свідчить про високий ризик розвитку мікросомії. В цьому випадку рекомендується додаткове проведення 2 курсів лікування з включенням мілдронату 0,5 г 2 рази на добу та кверцетину по 1 г 3 рази на день. Тривалість курсу лікування – 2 тижні, терміни проведення – 10-12 та 16-18 тижнів вагітності.

Оцінка ефективності розробленого лікувального комплексу показала його позитивний вплив на гормональну функцію фето-плацентарного комплексу. Це проявлялось більш високим, відносно групи порівняння, рівнем естріолу в крові жінки, який після проведеного лікування наблизився до медіани здорових жінок (p>0,05). Суттєво вищим ніж у групі порівняння після проведеного лікування був також рівень прогестерону (p<0,05).

В динаміці лікування у вагітних основної групи рівень ендотеліну дещо знизився, тоді як у жінок групи порівняння навіть підвищився, що привело до зниження коефіцієнту ендотелін-1/оксид азоту (після лікування у жінок основної групи 8,1±1,5 проти 13,4±1,7 у вагітних групи порівняння, p < 0,05).

Після рекомендованого лікування відмічена більш сприятлива динаміка основних фетометричних показників. У групі порівняння СДЖ протягом вагітності був менший за показник здорових жінок, на відміну від цього у жінок основної групи показник знаходився приблизно на рівні медіани норми, а у 30-32 тижні вагітності дещо перевищував показники здорових жінок. Після рекомендованої терапії протягом всього терміну гестації не відмічено суттєвих відхилень від медіани норми показника БПР, який є найбільш специфічним маркером розвитку мікросомії.

Після рекомендованого лікування відмічені більш низькі, відносно групи порівняння, ІР маткової артерії, артерії пуповини та мозкових артерій плода (p < 0,05), що свідчить про кращий стан плода у цих жінок. У 4 рази зменшилась частота ретроградного кровотоку. Декомпенсований стан плода, за даними КТГ, у жінок основної групи зустрічався у 2,5 рази рідше (10,0 проти 25,0 %). Покращення стану плода підтвердила і оцінка його біофізичного профілю (6,2±0,4 проти 4,8±0,5 у групі порівняння, p < 0,05).

Позитивний вплив рекомендованої терапії забезпечив більш сприятливий перебіг вагітності у жінок основної групи: суттєво менша частота прееклампсії (50,0 проти 80,0 %, р < 0,05) та дистресу плода (55,0 та 80,0 %, р < 0,05).

У основній групі перинатальної смертності не відмічено, тоді як у групі порівняння стався 1 випадок антенатальної загибелі, перинатальна смертність склала – 50,0 ‰.

У стані асфіксії різного ступеня народилось 75,0 % дітей основної групи і 90,0 % - групи порівняння. При цьому в основній групі 2 (10,0 %) дітей народилось у стані тяжкої асфіксії, що в 2 рази менше, ніж у групі порівняння.

Під впливом рекомендованого лікування в 3 рази знизилась частота народження дітей з ознаками мікросомії (5,0 проти 15,0 %).

Відповідно період ранньої неонатальної адаптації у таких дітей супроводжувався меншою частотою і тяжкістю дизадаптаційних синдромів. Відмічена тенденція до зниження частоти проявів РДС (55,0 % проти 65,3 % у групі порівняння) та жовтяниць (35,0 проти 50,0 % відповідно).

Доведена ефективність комплексу лікувально-профілактичних заходів для жінок, хворих на ЦД, спрямованих на усунення ендотеліальної дисфункції, дозволяє рекомендувати його для впровадження в практику роботи родопомічних закладів України, що сприятиме зниженню показників перинатальної захворюваності та смертності.

### ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі – зниження рівня перинатальних порушень у хворих на цукровий діабет на основі встановлення ролі судинного фактору у формуванні плацентарної недостатності, шляхом патогенетичного обґрунтування та розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів.

1. Проведений клініко-статистичний аналіз виявив у жінок, хворих на цукровий діабет, високу частоту плацентарної недостатності, яка склала 72,1 %. При плацентарній недостатності відмічена висока частота ускладнень вагітності: прееклампсії (73,8 %), загрози переривання вагітності (70,0 %), дистресу плода (75,0 %) та маловоддя (11,3 %). Перинатальна смертність склала 162,5 ‰. Більшість дітей народилась в стані асфіксії різного ступеня тяжкості (81,3 %), часто зустрічались ознаки мікросомії (39,4 %).

2. Факторами ризику розвитку плацентарної недостатності при цукровому діабеті можна вважати повторні вагітності, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, тяжкий ступінь основного захворювання, його декомпенсація, тривалість більше 10 років, наявність універсальної діабетичної ангіопатії.

3. Патоморфологічним субстратом плацентарної недостатності при цукровому діабеті є виражені структурні зміни на макроскопічному і ультраструктурному рівні (порушення кровообігу з вираженими крововиливами в міжворсинчастий простір, стаз та тромбоз судин, ушкодження ендотелію фетальних судин з його дистрофією). Вираженість порушень структури плаценти (зміни ендотеліальних клітин, деструктивні зімни ендотеліоцитів, збільшення розмірів мітохондрій, деструкція їх крист, потовщення базальної мембрани) залежить від ступеня тяжкості ЦД. Встановлена підвищена проліферативна активність (помірна та виразна експресія PCNA в 85,7 % плацент), більш виражена (високий ступінь експресії PCNA в 28,6 % плацент) у стромі та епітелії ворсин і дещо менше – у ендотелії фетальних судин, що може свідчити про недостатність компенсаторно-адаптивних процесів.

4. Плацентарна недостатність при цукровому діабеті проявляється порушеннями гормональної функції плаценти (зниження плацентарних та плодових гормонів до 25 перцентиля у 14-15 тижнів вагітності, при мікросомії – їх рівень найнижчий на протязі всього періоду гестації, зниження АФП у І триместрі вагітності на 30 %), що негативно позначається на стані плода (формуванні макро-, а в тяжких випадках – мікросомії). Порушення стану плода підтверджується кардіомоніторними дослідженнями (декомпенсований стан плода при мікросомії відмічався у 30,0 % жінок) та зниженням загальної оцінки біофізичного профілю плода.

5. Жінкам з цукровим діабетом притаманний глибокий дисбаланс судинорегулюючих систем. Встановлене підвищення рівня вазоконстрикторів (ендотеліну та тромбоксану) при зниженні концентрації вазодилятаторів (простацикліну та оксиду азоту), порушує рівновагу цих систем в бік вазоконстрикції, що підтверджується значним зростанням співвідношень ендотелін/оксид азоту та тромбоксан/простациклін, особливо вираженим при мікросомії.

6. При мікросомії плода у вагітних з цукровим діабетом виявлені глибокі порушення гемодинаміки, в які втягуються не тільки порушення матково-плацентарного, а й - плодово-плацентарного кровотоку, результатом чого є порушення стану плода, аж до появи нульового або реверсного кровотоку (27,3 %).

7. Проведений аналіз діагностичної цінності показників підтвердив провідну роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі розвитку мікросомії. Чутливість та специфічність таких показників, як підвищення співвідношень ендотелін-1/NO у І та ІІ половині вагітності та тромбоксан /простациклін у ІІ половині, досягає 90 %.

8. Удосконалений комплекс лікувально-профілактичних заходів для вагітних з цукровим діабетом та високим ризиком формування тяжкої плацентарної недостатності, спрямований на усунення ендотеліальної дисфункції, з включенням мілдронату та кверцетину покращує гормональну функцію плаценти, перебіг вагітності, стан плода і новонародженого, що робить доцільним впровадження його у практику роботи родопомічних закладів.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Жінок, хворих на цукровий діабет, з повторними вагітностями, обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, тяжким ступенем основного захворювання, його декомпенсацією, тривалістю більше 10 років, наявністю універсальної діабетичної ангіопатії слід включати у групу високого ризику розвитку плацентарної недостатності.
2. Для прогнозування діабетичної мікросомії плода у І половині вагітності рекомендується визначення у крові вагітних жінок з цукровим діабетом у терміні вагітності 14-15 тижнів наступних показників:

а) естріол < 20 перцентиля (чутливість 0,73; специфічність 0,57);

б) альфа-фетопротеін < 20 нг/мл (чутливість 0,64; специфічність 0,83);

в) ендотелін-1/NO > 10 (чутливість 0,82; специфічність 0,88),

при встановленні у жінки одного з показників, прогнозується підвищений ризик діабетичної мікросомії, двох і більше - прогнозується високий ризик діабетичної мікросомії.

1. Для жінок, хворих на цукровий діабет, з високим та підвищеним ризиком діабетичної мікросомії до базисного лікування рекомендується додаткове проведення 2 курсів лікування з включенням мілдронату 0,5 г 2 рази на добу та кверцетину по 1 г 3 рази на день. Тривалість курсу лікування – 2 тижні, терміни проведення - 10-12 та 16-18 тижнів вагітності.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при фетоплацентарній недостатності у матерів, хворих на цукровий діабет / Т.В.Авраменко, О.І.Жданович, Т.В.Коломійченко, **Я.Т.Мединський** // Перинатологія і педіатрія. – 2008. – № 2 (34). – С.30-32 – робота з історіями пологів, аналіз даних, підготовка до друку.
2. Показники системи простаноідів та ендотеліальної функції у вагітних з цукровим діабетом залежно від типу розвитку плода / Т.В.Авраменко, О.І.Жданович, Т.В.Коломійченко, **Я.Т.Мединський** // Здоров’я жінки. – 2008. – № 2 (36). – С.102-104 – виконання досліджень, аналіз і статистична обробка результатів.
3. Мединський Я.Т. Гормональна функція плаценти у жінок з цукровим діабетом залежно від типу розвитку плода / **Я.Т.Мединський** // Перинатологія і педіатрія – 2008. – № 2(34). – С.35–37 – забір матеріалу, виконання досліджень, аналіз результатів.
4. Комплекс лікувально-профілактичних заходів для вагітних, хворих на цукровий діабет, з плацентарною недостатністю / Т.В.Авраменко, О.І.Жданович, Т.В.Коломійченко, **Я.Т.Мединський** // ПАГ. – 2008. – № 2 (426). – С.65-68 – застосування удосконаленого методу лікування, аналіз результатів.
5. Особливості морфологічної структури плаценти у жінок, хворих на цукровий діабет, при антифосфоліпідному синдромі / Т.В.Авраменко, Т.Д.Задорожна, Є.В.Плешанов, О.І.Ещенко, І.В.Коханов, **Я.Т.Мединський** /// Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им.С.И.Георгиевского. – 2008. – Т.144, Ч. IV. – С.3-6 – забір плацентарної тканини та дослідження плацент, підготовка до друку.
6. Мікроциркуляторні та гемореологічні зміни у генезі діабетичної мікроангіопатії / Є.В.Плешанов, О.О.Сергієнко, **Я.Т.Мединський**, Л.М.Сергієнко, О.Є.Огранович // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія – 2004. – № 2 (7). – С.22-29 – забір плацентарної тканини та дослідження плацент, аналіз результатів, підготовка до друку.
7. Патент України 36319 А 61 В 10/00. Спосіб прогнозування діабетичної мікросомії плода у і половині вагітності. ДУ "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України. - № u 200805016; Заявл. 18.04.2008; Опубл. 27.10.2008. Бюл. № 20 (Промислова власність) / Т.В.Авраменко, О.І.Жданович, Т.В.Коломійченко, **Я.Т.Мединський.**

# **Анотація**

**Мединський Я.Т. Плацентарна недостатність і її корекція у вагітних хворих на цукровий діабет 1 типу. – Рукопис.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю** **14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України", Київ, 2009.**

Дисертація присвячена актуальному питанню сучасного акушерства – встановленню ролі судинного фактору у формуванні плацентарної недостатності при цукровому діабеті, розробці та впровадженню комплексу діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для таких жінок.

Виявлені патоморфологічні і гістохімічні особливості плаценти, які є субстратом плацентарної недостатності при цукровому діабеті. Показано, що при цукровому діабеті плацентарна недостатність, яка проявляється порушеннями гормональної функції плаценти з ранніх термінів вагітності, в тяжких випадках призводить до формування мікросомії. Встановлено глибокий дисбаланс судинорегулюючих систем, який проявляється порушенням їх рівноваги в бік вазоконстрикції, на що вказує значне зростання співвідношень ендотелін/оксид азоту та тромбоксан/простациклін. Оцінка специфічності та чутливості 44 показників підтвердила провідну роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі розвитку мікросомії. Удосконалено комплекс лікувально-профілактичних заходів для вагітних з цукровим діабетом та високим ризиком формування тяжкої плацентарної недостатності.

**Ключові слова:** вагітність, цукровий діабет, плацентарна недостатність, мікросомія, ендотеліальна дисфункція, лікування.

# **Аннотация**

Мединский Я.Т. Плацентарная недостаточность и ее коррекция у беременных, больных сахарным диабетом 1 типа. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Государственное учреждение „Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», Киев, 2009.

Диссертация посвящена актуальному вопросу современного акушерства – определению роли сосудистого фактора в формировании плацентарной недостаточности при сахарном диабете (СД), разработке комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для таких женщин.

Для решения поставленных задач проведено комплексное клинико-параклиническое обследование 90 беременных женщин, в том числе 70 больных СД (основная группа) и 20 – здоровых женщин без плацентарной недостаточности (контрольная группа). Для проверки предположения, что при сахарном диабете проявлением декомпенсированной плацентарной недостаточности является формирование микросомального типа плода, всех обследованных беременных разделили на две группы, 1 группа – 11 женщин, у которых позже диагностирован микросомальний тип развития плода, 2 группа – 58 женщин с проявлениями макросомального типа развития плода.

Выявлены патоморфологические особенности плаценты (нарушение кровообращения с выраженным кровоизлиянием в межворсинчатое пространство, стаз и тромбоз сосудов, повреждения эндотелия фетальних сосудов с его дистрофией), которые являются субстратом плацентарной недостаточности при СД. Установлена повышенная пролиферативная активность (умеренная и выраженная экспрессия пролиферативно-клеточно-нуклеарного антигена PCNA в 85,7 % плацент).

Плацентарная недостаточность при СД проявляется нарушениями гормональной функции плаценты (снижение плацентарных и плодовых гормонов, снижение альфа-фетопротеина в І триместре беременности на 30 %), что отрицательно сказывается на состоянии плода (формировании макро-, а в тяжелых случаях – микросомии).

Установленный глубокий дисбаланс сосудорегулирующих систем у женщин с СД: повышение уровня вазоконстрикторов (эндотелина и тромбоксана) при снижении концентрации вазодилятаторов (простациклина и оксида азота) нарушает равновесие этих систем в сторону вазоконстристикции, что подтверждается значительным ростом соотношений эндотелин/оксид азота и тромбоксан/простациклин, особенно выраженным при микросомии.

При микросомии плода у беременных с СД выявлены глубокие нарушения гемодинамики, в которые втягиваются не только изменения маточно-плацентарного, но и – плодово-плацентарного кровотока, в результате чего ухудшается состояния плода, вплоть до появления нулевого или реверсного кровотока (27,3 %).

Проведенный анализ диагностической ценности показателей подтвердил ведущую роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе развития микросомии. Чувствительность и специфичность таких показателей, как повышение соотношений эндотелин-1/NO в І и ІІ половине беременности и тромбоксан/ простациклин во ІІ половине, достигает 90 %.

Полученные результаты стали теоретической предпосылкой для усовершенствования комплекса лечебно-профилактических мероприятий для беременных с СД и высоким риском формирования тяжелой плацентарной недостаточности с включением милдроната и кверцетина, применение которого позволило улучшить гормональную функцию плаценты, течение беременности, состояние плода и новорожденного.

**Ключевые слова:** беременность, сахарный диабет, плацентарная недостаточность, микросомия, эндотелиальная дисфункция, лечение.

**Summary**

Medinskiy Y.Т. Placenta insufficiency and its correction at pregnant with 1 type diabetes mellitus. - Manuscript.

Dissertation for degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. State enterprise "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2009.

The dissertation is devoted to actual question of modern obstetrics - to establishment of role of vascular factor in forming of placenta insufficiency at diabetes mellitus, developments and introductions of complex of diagnostic and treatment-prophylaxis measures for such women.

Exposed pathomorphology and histochemical features of placenta, which are substratum of placenta insufficiency at diabetes mellitus. It is shown that at diabetes mellitus placenta insufficiency which shows up violations of hormonal function of placenta from the early terms of pregnancy in heavy cases results in forming of microsomia. The disbalance vascular regulative systems is determine, which showed up violation of their equilibrium in the side of vasoconstriction, what considerable growth of ratio of endothelin/ nitric oxide and thromboxane/ prostacyclin specifies on. Estimation of specificity and sensitiveness of 44 indexes confirmed the leading role of endothelial dysfunction in pathogeny of development of microsomia. The complex of treatment-prophylaxis measures is improved for pregnant with diabetes mellitus and high risk of forming of heavy placenta insufficiency.

**Key words:** pregnancy, diabetes mellitus, placenta insufficiency, microsomia, endothelial dysfunction, treatment.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

|  |  |
| --- | --- |
| **АФП** | – альфа-фетопротеїн |
| **БПП** | – біофізичний профіль плода |
| **БПР** | – біпарієтальний розмір |
| **Ет-1** | – ендотелін-1 |
| **ІР** | – індекс резистентності |
| **ПГI2** | – простациклін |
| **ПІ** | – пульсаційний індекс |
| **ПН** | – плацентарна недостатність |
| **РДС** | – респіраторний дистрес синдром |
| **СДГ** | – середній діаметр грудей |
| **СДЖ** | – середній діаметр живота |
| **ЦД** | – цукровий діабет |
| **ТхВ2** | – тромбоксан В2 |
| **NO** | – оксид азоту |
| **PCNA** | – проліферативно-клітинно-нуклеарний антиген |

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>