

Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Тертишник Денис Юрійович

УДК 618.4-036-089.163-092:618.36-008.6:616.379-008.64

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ПІДГОТОВКИ ДО ПОЛОГІВ ТА РОЗРОДЖЕННЯ ВАГІТНИХ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, ЗУМОВЛЕНОЮ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

за спеціальністю «222 – медицина»
спеціалізація «Акушерство та гінекологія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Тертишник Д.Ю.

Науковий керівник: Лазуренко В. В., доктор медичних наук, професор

Харків – 2022

АНОТАЦІЯ

Тертишник Д.Ю. Оптимізація підготовки до пологів та розродження вагітних з плацентарною дисфункцією, зумовленою цукровим діабетом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Акушерство та гінекологія». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2022. Захист відбудеться у Харківському національному медичному університеті.

Дисертацію присвячено вирішенню актуального питання акушерства та гінекології - зниженню кількості оперативних пологів та перинатальної захворюваності у вагітних з цукровим діабетом на підставі уточнення клініко-патогенетичних аспектів розвитку плацентарної дисфункції в залежності від типу цукрового діабету, оптимізації підготовки до пологів та ефективного розродження.

Для досягнення мети та вирішення встановлених завдань були проведені ретроспективний аналіз пологів у вагітних з цукровим діабетом та проспективне комплексне клініко-інструментальне обстеження 137 жінок, у яких пологи відбулися в Харківському регіональному перинатальному центрі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». До основної групи належали 77 (56,2%) вагітних з плацентарною дисфункцією (ПД), обумовленою різними формами цукрового діабету (ЦД), з яких у 45 жінок під час спостереження за вагітністю був встановлений діагноз - гестаційний діабет (ГД), 32 вагітні мали передгестаційний діабет (ПГД) - цукровий діабет 1-го типу. 30 (21,9%) вагітних з цукровим діабетом без ознак плацентарної дисфункції склали групу порівняння. 30 (21,9%) вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та пологів без ознак акушерської та екстрагенітальної патології були виокремлені в контрольну групу.

У роботі використовували наступні методи дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, ультразвукові, доплерометричні, кардіотокографічні, цитометричні, морфологічні та статистичні.

Цукровий діабет - найбільш значуща екстрагенітальна патологія, яка негативно впливає на перебіг вагітності та пологів, стан матері та плода. Частота пологів у вагітних з ЦД від загальної кількості пологів сягає 4,24%, з них пологи в жінок з гестаційним діабетом зустрічаються в 4,7 раза частіше ніж з передгестаційним діабетом. У цих вагітних найчастіше зустрічається супутня екстрагенітальна патологія (ожиріння – 25,8%, патологія щитоподібної залози - 31,3%, анемія - 37,5%, кольпіт - 43,8%) У 55,5% спостерігаються передчасні пологи, слабкість пологової діяльності (28,1%), дистоція плечиків (23,4%), розродження шляхом кесаревого розтину (75,8%), асфіксія новонароджених (57%).

Плацентарна дисфункція визначається у 67,2%, діабетична фетопатія - у 42,2% переважно у вагітних з ЦД 1-го типу. Виявлені кореляційні зв'язки між ЦД та плацентарною дисфункцією ($r=0,45$; $p<0,001$), кольпітом ($r= 0,54$; $p=0,009$), кесаревим розтином ($r=0,32$; $p= p<0,001$), масою новонароджених ($r=0,38$; $p=0,001$), асфіксією новонародженого ($r=0,36$; $p=0,009$), що дозволяє краще зрозуміти взаємозв'язок цукрового діабету з ускладненнями вагітності та станом плода й новонародженого.

При дослідженні мікробіоти піхви у вагітних з ПД, обумовленою ЦД, бактеріальна інфекція виявлена у 65,6%, кандидозна - у 43,8%, вірусна - у 25% вагітних. Серед бактеріальних збудників найчастіше зустрічався епідермальний стафілокок (34,3%), ентеробактерії (21,9%), стрептококи (9,4%), змішані інфекції зустрічалися в кожній другій вагітній з ПД. У вагітних з ГД бактеріальна флора зустрічалася в 40%, кандидозна - у 23,3% , вірусна - у 16,6%. Отримані дані свідчать про наявність кольпітів та загрозу розвитку хоріоамніонітів, тому застосування для підготовки до пологів механічних методів нелогічне через можливість висхідного інфікування, розвитку септичних ускладнень у пологах та післяпологовому періоді.

Гормональні зміни в організмі вагітних з ПД, обумовленою ЦД, свідчать про недостатню готовність до пологів за рахунок високих рівнів прогестерону ($392,2\pm 23,0$ нг/мл, $P<0,001$), недостатності окситоцину

(76,9±9,9 нг/мл, P<0,001) та ПГF2а (130,8±7,5 нг/мл, P<0,001).

При аналізі результатів дослідження ендотеліальних факторів у вагітних з ПД, обумовленою ЦД, відзначалося достовірне зниження сироваткових показників СЕФР (69,4±2,4 пг/мл) порівняно з вагітними з ГД (88,5±4,5 пг/мл) (P<0,001) та контрольними показниками (119,2±5,1 пг/мл) (P<0,001). Також виявлене підвищення показників ET-1 у вагітних основної групи (3,13±0,49 пг/мл) порівняно з жінками контрольної групи (0,98±0,09 пг/мл) (P<0,001) та вагітними групи порівняння (1,09±0,21 пг/мл) (P<0,001). При дослідженні було виявлено зниження показника eNOS в основній групі (58,0±1,4 пг/мл), у вагітних з групи порівняння (68,2±1,4 пг/мл), у контрольній групі - 82,5±1,9 пг/мл (p < 0,05).

Таким чином, зміни ендотеліальних факторів (СЕФР, ET-1, eNOS) залежать від типу ЦД, мають патогенетичне значення в розвитку ПД, свідчать про можливість їх використання для ранньої діагностики ПД та профілактики перинатальних ускладнень.

Аналіз рівня фосфатидилхоліна виявив його вірогідне зниження у вагітних з ПД як з ЦД (27,2±1,1 у.о.), так і з ГД (26,7±1,4 у.о.) порівняно з контрольною групою (46,5±2,1 у.о.) і вагітними без ознак ПД (39,5±2,1 у.о.), що свідчить про порушення гомеостазу фосфоліпідів у крові вагітних з ПД. Таким чином, напередодні розродження у вагітних з ЦД визначається відносна недостатність ФХ, обумовлена плацентарною дисфункцією, що свідчить про можливість успішного патогенетичного використання фосфоліпідних комплексів.

Про прискорений ериптоз та пошкодження мембран еритроцитів повідомлялося при багатьох захворюваннях, включаючи цукровий діабет. Однак вивчення особливостей ериптозу при ПД у вагітних з ЦД може бути використано для визначення нових біомаркерів на основі ериптозу для моніторингу ПД і прогнозування виходу пологів та розвитку ускладнень.

Визначено, що у жінок з передгестаційним ЦД у поєднанні з ПД було статистично значуще збільшення відсотку анексин V позитивних

ериптотичних клітин ($1,88 \pm 0,31$) – у 2,29 рази, тобто фосфатидилсерин-відбиваючих ериптотичних циркулюючих еритроцитів ($p < 0,001$), і MFI анексину V-FITC в еритроцитах в 1,2 рази ($p < 0,001$) порівняно із групою контролю. Ці дані свідчать про активацію ериптозу вагітних з ПД, обумовленою ЦД. Більше того, ці пацієнтки мали вищі значення флуоресценції дихлорфлуоресцеїну ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою (в 1,36 рази), що свідчило про гіперпродукцію активованих форм кисню (АФК) в еритроцитах. Було визначено, що у вагітних із ГД без ПД вищезазначені параметри достовірно не відрізнялися від групи контролю. Таким чином, можна припустити, що ГД не супроводжується виразною активацією ериптозу. Звертало на себе увагу підвищення кількості позитивного анексину V ($1,21 \pm 0,25$) при ПД, обумовленій ГД (в 1,85 рази).

Порівняно зі спектрами флуоресценції зонда O1O в еритроцитах групи контролю значні зміни спостерігалися у вагітних основної групи, які відображалися значним статистично значущим зменшенням відношення інтенсивностей флуоресценції IT^*/IN^* ($1,32 \pm 0,07$), що свідчить про більш високу гідратацію ділянки, у якій знаходиться зонд, і про зниження ліпідного порядку мембрани еритроцитів.

Важливо відзначити, що ПД, обумовлена ПГД, асоціюється з більш виразним зниженням відношення IT^*/IN^* порівняно з жінками, які мали ГД ($1,45 \pm 0,09$) ($p < 0,001$). Спектри флуоресценції зонда O1O в мембранах еритроцитів, отримані від вагітних з ГД, збігалися з відповідними спектрами контрольної групи ($1,48 \pm 0,11$). До того ж, різниця в співвідношенні IT^*/IN^* між пацієнтками з ЦД та ГД була статистично значущою ($p < 0,001$), що вказує на вплив ПД, обумовленої ЦД, на стан мембран еритроцитів. Отримані нами дані демонструють, що ROS-залежні механізми беруть участь в ериптозі, індукованому ПД та ЦД.

Залежно від методу підготовки до пологів та пологозбудження обстежені вагітні (107 жінок) були розподілені на 2 підгрупи: група А - 51 (47,7%) жінка, яким підготовка до пологозбудження проведена традиційним

методом з використанням піхвового введення гелю ПГЕ2 (динопростон); група В - 56 (52,3%) вагітних, яким преіндукцію проводили запропонованим комплексним методом введення ПГЕ2 та фосфатидилохоліну.

Визначення якісних та кількісних показників еластографії разом з цервікометрією сприяють об'єктивному оцінюванню шийки матки в порівнянні зі шкалою Бішопа і підвищують результативність пологів, інтранатальне УЗД з визначенням куту прогресії вставлення голівки (128-150°), а також комплексна підготовка до пологів дозволяє значно знизити оперативні втручання (до 16,8%), перинатальні ускладнення, зокрема пологовий травматизм та асфіксію новонароджених (у 2,4 раза) у вагітних з ПД, обумовленою ЦД.

Необхідно відзначити, що частота кесаревого розтину залежала як від типу ЦД, так і від методу підготовки до пологів, зокрема в групі вагітних з ПД, обумовленою передгестаційним ЦД застосування запропонованого метода дозволило знизити частоту кесаревого розтину в 3,4 раза, а вагітним з ГД без ПД зовсім уникнути оперативного розродження. У результаті ефективність (народили самостійно) застосування ПГЕ2 становила 74,6%, комплексного методу - 91,1% у вагітних з ПД, обумовленою ЦД.

Морфологічне дослідження плаценти виявило характерні для ПД, обумовленої цукровим діабетом, зміни, які є результатом тривалої дисциркуляції: збільшення ваги та розмірів плацент, збільшення ворсин з синцитіальними вузликами - в 1,88 рази, площі капілярів — в 1,45 разів, потоншення плацентарного бар'єру в 1,26 рази, збільшення обсягу відкладення фібриноїду в 2,5 рази, в судинах та міжворсинчастому просторі частіше зустрічалися агрегати еритроцитів, особливо в групі з ПГД.

Клініко-патогенетичний алгоритм підготовки до пологів та оптимізація розродження пропонується вагітним з плацентарною дисфункцією, обумовленою ЦД, у яких має місце неготовність пологових шляхів, генітальна інфекція. Він сприяє підготовці шийки матки, знижує відсоток аномалій пологової діяльності, оперативного розродження, дистресу плода,

асфіксії новонародженого та інших ускладнень для матері та плода.

Таким чином, наукова новизна дослідження полягає в тому, що проведений аналіз перебігу вагітності та пологів у вагітних з цукровим діабетом дозволив уточнити частоту розвитку плацентарної дисфункції при різних типах цукрового діабету, стан плодів та новонароджених, методи підготовки до пологів та способи розродження, ускладнення для матері та плода.

Доповнено наукові дані про клініко-патогенетичні особливості розвитку ПД у вагітних з ЦД, отримані відомості про стан плода та новонародженого залежно від особливостей матково-плодового кровотоку, гормональних та ендотеліальних показників, наявності ериптозу у вагітних з цукровим діабетом. Вдалося визначити вплив різних типів цукрового діабету на розвиток плацентарної дисфункції і перебіг пологів залежно від способу преіндукції.

Проведено комплексне оцінювання та визначено особливості ПД та виходу пологів у вагітних з цукровим діабетом за даними вмісту гормонів та біологічно активних речовин. Визначено роль ендотеліального статусу в розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з різними типами цукрового діабету на підставі комплексного вивчення основних маркерів ендотеліальної дисфункції (СЕФР, ET-1, eNOS). Уперше визначено роль ериптозу та фосфоліпідів у розвитку плацентарної дисфункції при різних типах ЦД.

Проаналізовано перебіг та вихід пологів за даними типу ЦД, результатів інтранатального УЗД, цервікометрії, еластографії шийки матки наявності інфекційних чинників, діабетичної фетопатії. Запропоновано комплексний метод підготовки до пологів, розродження та алгоритм ведення вагітних з ПД, обумовленим різними типами ЦД.

Визначені особливості морфологічної структури плаценти залежно від форми ЦД, наявності ПД та методу преіндукції.

Отримані дані дозволили розширити знання про патогенез плацентарної дисфункції у вагітних з різними типами цукрового діабету і

обґрунтувати доцільність удосконалення методів підготовки до пологів та способів розродження.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що на підставі проведених досліджень вдосконалено критерії діагностики плацентарної дисфункції у вагітних з цукровим діабетом із урахуванням ендотеліального статусу та факторів ериптозу, запропоновані об'єктивна оцінка готовності шийки матки в пологах з використанням еластографії, інтранатального ультразвукового контролю. Вибраний оптимальний патогенетично обґрунтований метод підготовки шийки матки та розродження, що сприятиме зниженню можливих ускладнень вагітності та частоти оперативного пологорозродження. Удосконалення алгоритму діагностичних і терапевтичних заходів з преіндукції пологів спрямовані на усунення перинатальних ускладнень шляхом своєчасного визначення порушень матково-плодового кровотоку, ендотеліальної дисфункції, процесів ериптозу та своєчасного розродження, що сприятиме зниженню акушерської та перинатальної захворюваності.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, цукровий діабет, ендотеліальні фактори, ериптоз, фосфатидилхолін, індукція пологів, перинатальні ускладнення, ультразвукове дослідження, фетоплацентарний комплекс, затримка росту плода.

ABSTRACT

Tertyshnik D. Yu. Improvement of preparation for childbirth and delivery in pregnant with placental dysfunction resulting from diabetes mellitus. – Qualifying scientific paper, manuscript.

Thesis for a Doctor of Philosophy Degree in Specialty 222 “Medicine”, (14.01.01 “Obstetrics and Gynecology”) – Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2022. The defense will be held at Kharkiv National Medical University.

The thesis deals with the solution of an urgent issue of obstetrics and

gynecology – reducing the number of operative deliveries and perinatal morbidity in pregnant with diabetes based on clarification of clinical pathogenic aspects of the development of placental dysfunction depending on the type of diabetes, optimization of preparation for childbirth and effective delivery.

To achieve the goal and solve the set tasks, the study involved a retrospective assessment of childbirth in pregnant with diabetes and a prospective comprehensive clinical and instrumental examination of 137 women who gave birth in Kharkiv Regional Perinatal Center of Kharkiv Regional Clinical Hospital. The main group included 77 (56.2%) pregnant with placental dysfunction (PD) caused by various forms of diabetes mellitus (DM), of whom 45 women were diagnosed with gestational diabetes (GD) during pregnancy monitoring, 32 pregnant had pre-gestational diabetes (PGD) – type 1 diabetes. 30 (21.9%) pregnant women with diabetes without signs of placental dysfunction made up the comparison group. 30 (21.9%) pregnant with a physiological course of pregnancy and childbirth without signs of obstetric and extragenital disorders were separated into the control group.

The methods of the study were as follows: clinical, biochemical, immunoenzymatic, ultrasound, dopplerometric, cardiotocographic, cytometric, morphological and statistical.

Diabetes mellitus is the most significant extragenital disorder, which negatively affects the course of pregnancy and childbirth, the condition of the mother and the fetus. The frequency of childbirth in pregnant with diabetes reaches 4.24% of the total number of births, of which births in women with gestational diabetes occur 4.7 times more often than with pre-gestational diabetes. The findings of retrospective assessment showed that 25.8% of pregnant with diabetes had obesity, thyroid disease (31.3%), anemia (37.5%), colpitis (43.8%). 55.5% had premature birth, uterine inertia (28.1%), shoulder dystocia (23.4%), cesarean delivery (75.8%), asphyxia of newborns (57%).

Placental dysfunction was determined in 67.2%, diabetic fetopathy in 42.2%, mainly in pregnant with type 1 diabetes. Correlations were revealed between

diabetes and placental dysfunction ($r=0.45$; $p<0.001$), colpitis ($r= 0.54$; $p=0.009$), cesarean section ($r=0.32$; $p= p<0.001$), newborn weight ($r=0.38$; $p=0.001$), newborn asphyxia ($r=0.36$; $p=0.009$), which allows us to better understand the relationship between diabetes and pregnancy complications and the condition of the fetus and newborn.

When studying the microbiota of the vagina in pregnant with PD caused by diabetes, bacterial infection was found in 65.6%, candidiasis in 43.8%, and viral infection in 25% of pregnant. Bacterial pathogens included epidermal staphylococcus (34.3%), enterobacteria (21.9%), streptococci (9.4%), mixed infections in every second pregnant with type 1 diabetes. In pregnant with GD, bacterial flora was found in 40%, candida in 23.3%, viral flora in 16.6%. The obtained findings indicate the presence of colpitis and a risk of developing chorioamnionitis, therefore the use of mechanical methods to prepare for childbirth was illogical due to the possibility of ascending infection, the development of septic complications during childbirth and the postpartum period.

Hormonal changes in the body of pregnant women with PD caused by DM indicated insufficient readiness for childbirth and the possibility of the development of uterine inertia due to high levels of progesterone (392.2 ± 23.0 ng/ml, $p<0.001$), insufficient oxytocin ($76, 9\pm 9.9$ ng/ml, $P<0.001$) and prostaglandin F₂ α (130.8 ± 7.5 ng/ml, $p<0.001$).

Assessment of endothelial factors in pregnant with PD caused by DM showed a significant decrease in serum VEGF parameters (69.4 ± 2.4 pg/ml) compared to pregnant with GD (88.5 ± 4.5 pg/ml) ($p<0.001$) and control indicators (119.2 ± 5.1 pg/ml) ($p<0.001$). An increase in ET-1 indicators was also found in pregnant women of the main group (3.13 ± 0.49 pg/ml) compared to women of the control group (0.98 ± 0.09 pg/ml) ($P<0.001$) and pregnant of the comparison group (1.09 ± 0.21 pg/ml) ($p<0.001$). The study revealed a decrease in the eNOS index in the main group (58.0 ± 1.4 pg/ml), in pregnant of the comparison group (68.2 ± 1.4 pg/ml), in the control group it was 82.5 ± 1.9 pg/ml ($p< 0.05$).

Thus, changes in endothelial factors (VEGF, ET-1, eNOS) depend on the

type of DM, have pathogenic significance in the development of PD, and indicate the possibility of their use for early diagnosis of PD and prevention of perinatal complications.

Assessment of PH level revealed its likely decrease in pregnant with PD both with DM (27.2 ± 1.1 s.u.) and with GD (26.7 ± 1.4 s.u.) compared to the control group (46.5 ± 2.1 s.u.) and pregnant without signs of PD (39.5 ± 2.1 s.u.), indicating a violation of phospholipid homeostasis in the blood of pregnant with PD. Thus, prior to childbirth, pregnant with DM were found to have a relative PH deficiency due to placental dysfunction, implying a possibility of successful pathogenic use of phospholipid complexes.

Accelerated eryptosis and erythrocyte membrane damage have been reported in many diseases, including diabetes. However, the study of the features of eryptosis in PD in pregnant with DM can be used to determine new biomarkers based on eryptosis for monitoring PD and predicting the outcome of childbirth and the development of complications.

Women with pre-gestational DM in combination with PD were found to have a statistically significant increase in the percentage of annexin V positive eryptotic cells (1.88 ± 0.31) by 2.29 times, i.e. phosphatidylserine-reflecting eryptotic circulating erythrocytes ($p < 0.001$), and the MFI of annexin V-FITC in erythrocytes by 1.2 times ($p < 0.001$) compared to the control group. These data indicate the activation of eryptosis in pregnant with PD caused by DM. Moreover, these patients had higher dichlorofluorescein fluorescence values ($p < 0.001$) compared to the control group (1.36 times), which indicated hyperproduction of reactive oxygen species (ROS) in erythrocytes. In pregnant with GD without PD, the above-mentioned parameters were not significantly different from the control group. Thus, it can be assumed that GD is not accompanied by significant activation of eryptosis. Attention was drawn to the increase in the number of positive annexin V (1.21 ± 0.25) in PD caused by HD (1.85 times).

Compared with the fluorescence spectra of the O1O probe in the erythrocytes of the control group, significant changes were observed in pregnant of

the main group, which were reflected by a statistically significant decrease in the ratio of fluorescence intensities IT^*/IN^* (1.32 ± 0.07), indicating a higher hydration of the area in which the probe was located, and a decrease in the lipid order of the erythrocyte membrane.

It is important to note that PD due to PGD is associated with a more pronounced decrease in IT^*/IN^* ratio compared to women who had GD (1.45 ± 0.09) ($p < 0.001$). Fluorescence spectra of the O1O probe in erythrocyte membranes obtained from pregnant women with GD coincided with the corresponding spectra of the control group (1.48 ± 0.11). In addition, the difference in the IT^*/IN^* ratio between patients with DM and GD was statistically significant ($p < 0.001$), indicating the effect of PD caused by DM on the state of erythrocyte membranes. Our data demonstrate that ROS-dependent mechanisms are involved in eryptosis induced by PD and DM.

Depending on the method of preparation for childbirth and induction of labor, the examined pregnant (107 individuals) were divided into 2 subgroups: group A - 51 (47.7%) women who were prepared for induction of labor by the traditional method using vaginal injection of PGE2 (dinoprostone) gel; group B - 56 (52.3%) pregnant women who were pre-induced by the proposed complex method of PGE2 and PH administration.

Determination of qualitative and quantitative indicators of elastography along with cervicometry contribute to the objective assessment of the cervix in comparison with the Bishop score and increase the effectiveness of childbirth; intranatal ultrasound with determination of the angle of progression of head insertion ($128-150^\circ$), as well as comprehensive preparation for childbirth can significantly reduce operative intervention (up to 16.8%), perinatal complications, in particular birth trauma and asphyxia of newborns (2.4-fold) in pregnant with PD due to DM.

It should be noted that the frequency of caesarean section depended on both type of diabetes, as well as from the method of preparation for childbirth, in particular, in the group of pregnant women with PD caused by pregestational

diabetes, the use of the proposed method made it possible to reduce the frequency of cesarean section by 3.4 times, and in pregnant women with GD without PD to completely avoid operative delivery. As a result, the effectiveness (spontaneous delivery) of using PGE₂ was 74.6%, of the complex method – 91.1% in pregnant women with PD due to DM.

Morphological examination of the placenta revealed changes characteristic of PD caused by diabetes mellitus, triggered by long-term dyscirculation: an increase in the weight and size of the placenta, an increase in villi with syncytial nodules by 1.88 times, the area of capillaries by 1.45 times, thinning of the placental bar by 1.26 times, the volume of fibrinoid deposition increased by 2.5 times, erythrocyte aggregates were more frequent in the vessels and intervillous space, especially in the group with PGD.

A clinical-pathogenic algorithm for preparation for childbirth and optimization of childbirth has been offered for pregnant with placental dysfunction due to DM, with an unpreparedness of the birth canal and genital infection. It helps to prepare the cervix, reduces the percentage of labor abnormalities, operative delivery, fetal distress, asphyxia of the newborn and other complications for the mother and fetus.

Thus, the scientific novelty of the study is that the assessment of the course of pregnancy and childbirth in pregnant with diabetes mellitus made it possible to specify the incidence of placental dysfunction in various types of diabetes, the condition of fetuses and newborns, methods of preparation for childbirth and methods of childbirth, complications for mother and fetus.

Scientific data on the clinical and pathogenic features of the development of PD in pregnant with DM have been supplemented, information has been obtained on the state of the fetus and newborn depending on the features of the utero-fetal blood flow, hormonal and endothelial indicators, and the presence of eryptosis in pregnant with diabetes mellitus. The study made it possible to determine the impact of different types of diabetes mellitus on the development of placental dysfunction and the course of childbirth depending on the method of pre-induction.

A comprehensive assessment was carried out to determine the features of PD and delivery in pregnant with diabetes mellitus based on the content of hormones and biologically active substances. The role of endothelial status in the development of placental dysfunction in pregnant with various types of diabetes was established based on a comprehensive study of the main markers of endothelial dysfunction (VEGF, ET-1, eNOS). For the first time, the role of eryptosis and phospholipids in the development of placental dysfunction in various types of diabetes has been specified.

The course and outcome of childbirth were analyzed according to the type of diabetes, the results of intranatal ultrasound, cervicometry, cervical elastography, the presence of infectious factors, diabetic fetopathy, a comprehensive method of preparation for childbirth and childbirth and an algorithm for managing pregnant women with PD caused by different types of diabetes have been proposed.

The features of morphological structure of placenta depending on the form of DM, the presence of PD and the method of pre-induction have been determined.

The obtained data made it possible to expand knowledge about the pathogenesis of placental dysfunction in pregnant women with various types of diabetes and to justify the feasibility of improving methods of preparation for childbirth and methods of childbirth.

The practical significance of the obtained results is that, based on the conducted research, the criteria for diagnosing placental dysfunction in pregnant with diabetes have been improved, taking into account the endothelial status and factors of eryptosis, an objective assessment of the readiness of the cervix during childbirth using elastography, intranatal ultrasound control, selected optimal pathogenically justified method of preparation of the cervix and delivery, which will contribute to the reduction of possible complications of pregnancy and the frequency of operative delivery. Improvements in the algorithm of diagnostic and therapeutic measures for pre-induction of labor are aimed at eliminating perinatal complications by the timely identification of disorders of the utero-fetal blood flow, endothelial dysfunction, eryptosis processes and timely delivery, which will

contribute to the reduction of obstetric and perinatal morbidity.

Key words: placental dysfunction, diabetes mellitus, endothelial factors, eryptosis, phosphatidylcholine, labor induction, perinatal complications, ultrasound, fetoplacental complex, fetal growth retardation.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Lazurenko VV, Borzenko IB, Tertyshnyk DYU. Labor course and condition of newborns in women with placental dysfunction due to gestational endotheliopathy. World Science. 2019; 9(49):2:4-8 *(Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку).*
2. Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ, Кондратова ІЮ, Овчаренко ОБ, Сафонов РА, Пасієшвілі НМ, Карпенко ВГ. Особливості ендотеліальних факторів у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Проблеми ендокринної патології. 2020;3:47-53 *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*
3. Тертишник ДЮ, Лазуренко ВВ. Ведення вагітності та пологів у жінок з цукровим діабетом в сучасних умовах. Вісник морської медицини. 2020; 2(87):55-63 *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*
4. Тертишник ДЮ. Вагітність та пологи у жінок з плацентарною дисфункцією, обумовленою передгестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2020;2(60):49-55.
5. Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ, Лященко ОА, Овчаренко ОБ, Медведева МО. Плацентарна дисфункція у вагітних з цукровим діабетом. Сучасні підходи до розродження. Міжнародний медичний журнал. 2020; 2(26):25-8 *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*

6. Медведєва МО, Сафонова ІМ, Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ. Роль і місце інтранатальної ультрасонографії в сучасному акушерстві. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;6(28):27-35 *(Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої діагностичної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).*
7. Medvedeva MO, Tertyshnyk DY, Safonova IM, Lazurenko VV, Borzenko IB. Ultrasound investigation in pregnant women with diabetes mellitus. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(8):480- 485 *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*
8. Тертишник ДЮ, Прокопюк ОС, Прокопюк ВЮ, Лазуренко ВВ, Борзенкова ІВ, Черняк ОЛ. Морфологічні особливості плаценти від вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;1(35):79-85 *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, результати морфологічного дослідження та підготовлено текст статті).*
9. Lazurenko VV, Borzenko IB, Lyashchenko OA, Ovcharenko OB, Tertyshnyk DYu. Modern diagnosis of placental dysfunction and its complications. Inter Collegas. 2021;3(8):182-7 *(Дисертантом особисто проаналізовано сучасні діагностичні методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).*
10. Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ, Остапенко ВР, Тіщенко ОМ. Перебіг вагітності та пологів у жінок із цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. Міжнародний медичний журнал. 2022;1(109):29-34 *(Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої лікувальної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

11. Тертишник ДЮ, Лазуренко ВВ. Ендотеліальна дисфункція у вагітних з плацентарною недостатністю та цукровим діабетом. В: Матеріали міжн. наук.-практ. конф. «Ключові питання наукових досліджень у

- сфері медицини XXI ст.»; 2020 Квіт 17-18; Одеса. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2020, с.42-7.
12. Тертишник ДЮ, Бабійчук А.В. Підготовка вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією до пологів. В: Матеріали XVII Міжн. наук. конф. студ., мол. вчен. та фахів. «Актуальні питання сучасної медицини»; 2020 Бер 26-27; Харків. Харків: ХНУ ім.В.Н.Каразіна; 2020, с.236-7.
 13. Тертишник ДЮ Індукція пологів у вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. В: Збірник тез міжвуз. конф. мол. вчен. та студ. «Медицина третього тисячоліття», Харків: ХНМУ, 2020, С.268-70.
 14. Тертишник ДЮ, Лазуренко ВВ, Овчаренко ОБ. Сучасні підходи до розродження вагітних із цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (XIX Данилевські читання), 2020 Лют 27-28; Харків. Харків; 2020, с.132-3.
 15. Тертишник ДЮ, Асланян М. Підготовка вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією до пологів. В: Зб. мат. наук.-практ. конф. студ., мол. вчен. та лік. «КНІАСМ»; 2020 Трав 22; Харків. Харків: ХНМУ; 2020, с.167-8.
 16. Тертишник ДЮ, Бабійчук АВ. Маркери ендотеліальної дисфункції у вагітних з фето-плацентарною недостатністю та цукровим діабетом. В: Зб. мат. наук.-практ. конф. студ., мол. вчен. та лік. «КНІАСМ»; 2020 Трав 22; Харків. Харків: ХНМУ; 2020, с.168-9.
 17. Білий ЄС, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ. Маркери плацентарної дисфункція у вагітних з екстрагенітальною патологією. В: Зб. мат. міжнар. наук.-практ. конф. «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання»; 2020 Вес 11-12; Дніпро. Дніпро, 2020, с.33-8.
 18. Bilyi Ye, Borzenko I, Tertyshnyk D. Early diagnosis of placental dysfunction in pregnant women with extragenital pathology. В: Proceedings of International Scientific Congress «ISIC-2020»; Kharkiv. Kharkiv; 2020, p.169-73.
 19. Тертишник ДЮ, Лазуренко ВВ, Борзенко ІБ. Процеси ериптозу у

- вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі гестаційного діабета. В: Мат. наук.-практ. онлайн-конф. з міжн. участю «Проточна цитометрія в експериментальній та клінічній медицині», 2021 Квіт 29-30; Харків. Харків: ХНМУ; 2021, с.25.
20. Тертишник ДЮ, Овчаренко ОБ. Удосконалення допологової підготовки вагітних з цукровим діабетом. В: IV наук.-практ. конф. студ. та мол. вчен. з міжн. участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»; 2022 Трав 19; Харків. Харків: ХНМУ; 2022, с.307-8.

***Наукові праці, які додатково відображають основні наукові
результати дисертації***

21. Тертишник ДЮ, Лазуренко ВВ, Борзенко ІБ, Овчаренко ОБ, Лященко ОА, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб індукції пологової діяльності у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Патент України на корисну модель №144855. 2020 Жовт 26.
22. Тертишник ДЮ, Овчаренко ОБ, Лященко ОА, Абдулаєва НА, Асланян М. Оптимізація розродження вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2020; 26(26): 58-61.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АП	- артерія пуповини
АФК	- активні форми кисню
БПР	- біпарістальний розмір голівки
ВГВП	- великий для гестаційного віку плід
ГД	- гестаційний діабет
ГТТ	- глюкозотолерантний тест
ДС	- довжина стегна
ЕТ-1	- ендотелін-1
ЗРП	- затримка росту плода
ІМТ	- індекс маси тіла
КТГ	- кардіотокографія
МА	- маткові артерії
ОГ	- окружність голівки
ОЖ	- окружність живота
ОС	- оксидативний стрес
ПГЕ2	- простагландин E2
ПГF2 α	- простагландин F2 α
ПГД	- передгестаційний діабет
ПД	- плацентарна дисфункція
ПЕ	- прееклампсія
ПІ	- пульсаційний індекс
СДВ	- систоло-діастолічне відношення
СЕФР	- судино-ендотеліальний фактор росту
СМА	- середня мозкова артерія
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФПК	- фето-плацентарний комплекс
ФХ	- фосфатидилхолін
ЦД	- цукровий діабет
ЦД1	- цукровий діабет 1-го типу
ЦД2	- цукровий діабет 2-го типу
ЧСС	- частота серцевих скорочень
АoP	- кут прогресії
DCF	- дихлородигідрофлуоресцеїндіацетат
eNOS	- ендотеліальна оксидаза
FITC	- флуорохром флуоросцеїнізотіоціонат
HbA1c	- глікозильований гемоглобін
PS	- фосфатидилсерин

ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ...	15
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	22
Розділ 1 ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ У ЖІНОК З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ	30
1.1 Вплив цукрового діабету на перебіг вагітності та пологів.....	30
1.2 Плацентарна дисфункція у вагітних з цукровим діабетом - стан проблеми.....	43
1.3 Сучасні методи підготовки до пологів та розродження вагітних із цукровим діабетом.....	57
Розділ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	62
2.1 Загальна характеристика обстежених вагітних.....	62
2.2 Методи дослідження.....	69
2.3 Статистична обробка даних.....	81
Розділ 3 РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ.....	83
Розділ 4 РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, ЗУМОВЛЕНОЮ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ.....	93
4.1 Загальні клініко-лабораторні показники.....	93
4.2 Стан фетоплацентарного комплексу в обстежених вагітних.....	97
4.3 Результати мікробіологічного обстеження статевих шляхів вагітних.....	103
4.4 Вміст гормонів та фосфатидилхоліну в крові обстежених вагітних.....	106
4.5 Маркери ендотеліальної дисфункції та ериптозу у вагітних.....	108
Розділ 5 ПІДГОТОВКА ДО ПОЛОГІВ ТА РОЗРОДЖЕННЯ ВАГІТНИХ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, ЗУМОВЛЕНОЮ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ.....	116

5.1	Оцінка готовності шийки матки до пологів з використанням цервікометрії та соноеластографії.....	116
5.2	Підготовка до пологів вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом.....	126
5.3	Перебіг пологів та результати розродження вагітних.....	132
5.4	Стан новонароджених від обстежених вагітних.....	140
Розділ 6	МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛАЦЕНТ ВІД ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ.....	149
	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	158
	ВИСНОВКИ.....	184
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	186
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	188
	Додаток А.....	214
	Додаток Б.....	218

ВСТУП

Актуальність теми. Цукровий діабет (ЦД) – найбільш значуща екстрагенітальна патологія, яка негативно впливає на перебіг вагітності та пологів, стан матері та плода [61,249]. ЦД є захворюванням, що має тенденцію до різкого зростання його частоти в суспільстві, зокрема в Україні відомо про 1 млн хворих [4,19]. Близько 1% жінок репродуктивного віку страждають на діабет ще до вагітності (передгестаційний діабет - ПГД), а у 2-7% він виникає під час вагітності (гестаційний діабет - ГД) [1,25,69,115].

ЦД у вагітних супроводжується високими показниками перинатальної захворюваності та смертності, які значно вищі, ніж при інших екстрагенітальних захворюваннях [58,165]. Стан здоров'я матері та плода залежать від таких чинників як тип ЦД та час його виявлення, ступінь компенсації, судинні ускладнення, обумовлені ЦД [3,70,82].

Наявність ЦД у вагітної є провідним фактором ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції (ПД). Проблема ПД, підґрунтям якої є порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів в організмі вагітної, дотепер залишається актуальною, що пов'язано з її негативним впливом на плід, численними ускладненнями пологів, високою перинатальною захворюваністю та смертністю [9,22,46,125].

Велике значення в розвитку ПД належить судинному ендотелію, структура якого забезпечує підтримку цілості судинної стінки й селективну проникність для різноманітних субстанцій. В усіх органах ендотелій регулює транспорт розчинів, поживних речовин, ліпідів, гормонів в інтерстиціальні тканини через внутрішньоклітинний шлях або міжклітинні з'єднання. Зміни, які при цьому розвиваються, спричиняють підвищення проникливості судин, їх чутливості до вазоактивних речовин, втрати їх тромборезистентних властивостей з формуванням гіперкоагуляції, створення умов для генералізованого вазоспазму [15,109]. Велику роль у розвитку ПД відіграють порушення продукції факторів, які забезпечують дилатацію плацентарних

судин, зокрема простацикліну та оксиду азоту, що призводить до вивільнення ендogenousного вазоконстриктору — ендотеліну та розвитку ендотеліальної дисфункції, особливо у жінок з ЦД, в яких ендотеліопатія зумовлена основним захворюванням [8,73].

Наразі існують докази, що окислювальний стрес, який визначається як дисбаланс між утворенням активних форм кисню (ROS) / реактивних форм азоту (RNS) та можливостями антиоксидантної системи, відіграє важливу роль у патофізіології ЦД. Доведено, що циркулюючі еритроцити, які перенесли окислювальний стрес, піддаються ериптозу – запрограмованій загибелі клітин, характерній тільки для еритроцитів [83,119]. Про прискорений ериптоз і пошкодження мембран еритроцитів повідомлялося при багатьох захворюваннях, включаючи цукровий діабет [90,215,229], але даних про ериптоз у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовлену різними типами ЦД, нами не знайдено. Тому вивчення особливостей ериптозу й зокрема стану фосфоліпідного прошарку в клітинних мембранах циркулюючих еритроцитів у вагітних з ЦД може бути використано для розроблення новітніх біомаркерів для моніторингу ПД, розроблення патогенетичних підходів для її лікування та зниження ускладнень вагітності та пологів.

Незважаючи на велику кількість наукових досліджень з лікування та профілактики плацентарної дисфункції у вагітних з цукровим діабетом, дотепер ця проблема не вирішена. Недостатньо вивчені фактори ризику виникнення ПД залежно від типу ЦД, його давності та ступеня компенсації, стану ендотеліального середовища, ериптозу. Не вирішена проблема ведення пологів у вагітних з ЦД, об'єктивного визначення готовності шийки матки до пологів. Оптимізація пологорозродження вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою ЦД, дозволить значно знизити перинатальну захворюваність та смертність, особливо - інтранатальну, становить у вагітних з ЦД 18-25% [115]. Залишається дискусійним питання про час та метод індукції пологів у вагітних з ПД, зумовленою ЦД, особливо при

достроковому розродженні [33,120]. Не завжди вдається своєчасно підготувати організм вагітної з ЦД до пологів, ураховуючи незрілість шийки матки та недостатньо ефективно використання існуючих методів преіндукції [11,80]. Відомо, що значний відсоток пологорозродження шляхом кесаревого розтину зумовлений відсутністю ефекту від індукції пологів, так при незрільй шийці матки частота кесаревого розтину зростає в 6 разів [23,31]. Показання для планового та екстреного оперативного розродження у вагітних з ПД, зумовленою ЦД, визначені не в повному обсязі, не з'ясовані можливості УЗД в прогнозуванні виходу пологів. Недостатньо визначений вплив подовженості пологового акту та методу знеболювання на вихід пологів у вагітних з ЦД, стан плода та новонародженого. Вирішення зазначених питань сприятиме подальшому зниженню ускладнень у матері, плода та новонародженого, зменшенню частоти кесаревого розтину, покращенню віддалених результатів розвитку дітей.

Таким чином, наукові дослідження, спрямовані на оптимізацію підготовки до пологів та розродження вагітних з плацентарною дисфункцією, зумовленою цукровим діабетом, вдосконалення тактики ведення пологів при ЦД із застосуванням сучасних уніфікованих методів та стандартів лікування, які ґрунтуються на нових технологіях і принципах доказової медицини залишаються актуальним завданням сучасного акушерства.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії виконувалася згідно з планом НДР кафедри акушерства та гінекології №2 ХНМУ: «Оптимізація діагностики та лікування при захворюваннях репродуктивної системи жінок» (№ державної реєстрації 0118U000931).

Метою дослідження стало зниження кількості оперативних пологів та перинатальної захворюваності у вагітних з цукровим діабетом на підставі уточнення клініко-патогенетичних аспектів розвитку плацентарної дисфункції в залежності від типу цукрового діабету, оптимізації підготовки до пологів та ефективного розродження.

Для досягнення мети були визначені такі завдання:

1. Проаналізувати перебіг вагітності та пологів у вагітних з ЦД для визначення наявності акушерської та екстрагенітальної патології, ускладнень вагітності та пологів, методів розродження, стану плода та новонародженого, перинатальної захворюваності та смертності.
2. Дослідити стан фето-плацентарного комплексу у вагітних з ЦД залежно від типу захворювання, з використанням даних ультразвукової фетометрії, доплерометричного дослідження, визначення біофізичного профілю плода, кардіотокографії.
3. З'ясувати роль деяких гормонів, фосфоліпідів, ендотеліальних порушень, процесів ериптозу у вагітних з плацентарною дисфункцією, зумовленою ЦД.
4. Провести порівняльний аналіз методів підготовки до пологів та розродження вагітних з ЦД залежно від типу діабету та наявності плацентарної дисфункції з урахуванням об'єктивного стану шийки матки із застосуванням соноеластографії, перебігу пологів та інтранатального ультразвукового дослідження.
5. Уточнити морфологічний стан плаценти у вагітних з ПД, обумовленим ЦД залежно від типу ЦД та методу підготовки до пологів.
6. Розробити патогенетично обґрунтовану систему підготовки до пологів та оптимальний метод розродження вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою ЦД, з урахуванням отриманих результатів обстеження для зниження частоти оперативного розродження та перинатальних ускладнень.

Об'єкт дослідження: плацентарна дисфункція, обумовлена цукровим діабетом.

Предмет дослідження: підготовка до пологів та розродження вагітних з плацентарною дисфункцією, зумовлену цукровим діабетом, показники ультразвукового та доплерометричного досліджень, гормонального та ендотеліального статусу, показники ериптозу, стан шийки матки

(еластографія, цервікометрія), інтранатальний ультразвуковий контроль, стан плода та новонародженого, морфологія плаценти.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, ультразвукові, доплерометричні, кардіотокографічні, цитометричні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Проведений аналіз перебігу вагітності та пологів у вагітних з цукровим діабетом дозволив уточнити частоту розвитку плацентарної дисфункції при різних типах цукрового діабету, стан плодів та новонароджених, методи підготовки до пологів та способи розродження, ускладнення для матері та плода.

Доповнено наукові дані про клініко-патогенетичні особливості розвитку ПД у вагітних з ЦД, отримані відомості про стан плода та новонародженого залежно від особливостей матково-плодового кровотоку, гормональних та ендотеліальних показників, наявності ериптозу у вагітних з цукровим діабетом. Вдалося визначити вплив різних типів цукрового діабету на розвиток плацентарної дисфункції і перебіг пологів залежно від способу преіндукції.

Проведено комплексне оцінювання та визначено особливості ПД та виходу пологів у вагітних з цукровим діабетом за даними вмісту гормонів та біологічно активних речовин. Визначено роль ендотеліального статусу в розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з різними типами цукрового діабету на підставі комплексного вивчення основних маркерів ендотеліальної дисфункції (СЕФР, ET-1, eNOS). Уперше визначено роль ериптозу та фосфоліпідів у розвитку плацентарної дисфункції при різних типах ЦД.

Проаналізовано перебіг та вихід пологів за даними типу ЦД, результатів інтранатального УЗД, цервікометрії, еластографії шийки матки наявності інфекційних чинників, діабетичної фетопатії. Запропоновано комплексний метод підготовки до пологів, розродження та алгоритм ведення вагітних з ПД, обумовленим різними типами ЦД.

Визначені особливості морфологічної структури плаценти залежно від форми ЦД, наявності ПД та методу преіндукції.

Отримані дані дозволили розширити знання про патогенез плацентарної дисфункції у вагітних з різними типами цукрового діабету і обґрунтувати доцільність удосконалення методів підготовки до пологів та способів розродження.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що на підставі проведених досліджень вдосконалено критерії діагностики плацентарної дисфункції у вагітних з цукровим діабетом із урахуванням ендотеліального статусу та факторів ериптозу, запропоновані об'єктивна оцінка готовності шийки матки в пологах з використанням еластографії, інтранатального ультразвукового контролю. Вибраний оптимальний патогенетично обґрунтований метод підготовки шийки матки та розродження, що сприятиме зниженню можливих ускладнень вагітності та частоти оперативного пологорозродження. Удосконалення алгоритму діагностичних і терапевтичних заходів з преіндукції пологів спрямовані на усунення перинатальних ускладнень шляхом своєчасного визначення порушень матково-плодового кровотоку, ендотеліальної дисфункції, процесів ериптозу та своєчасного розродження, що сприятиме зниженню акушерської та перинатальної захворюваності.

Розроблено патогенетично обґрунтований метод підготовки до пологів та розродження вагітних з ПД, обумовленою ЦД (Патент України на корисну модель №144855 «Спосіб індукції пологової діяльності у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом», 26.10.2020), що сприяє поліпшенню перинатальних показників, зниженню перинатальної захворюваності та смертності, зменшенню частоти оперативного розродження, що пов'язано безпосередньо з оптимізацією ведення вагітної з ЦД, який ускладнився плацентарною дисфункцією, на етапі надання стаціонарної допомоги.

Матеріали дисертації впроваджено в практику роботи комунальних

закладів охорони здоров'я: КНП ХОР «Обласний клінічний перинатальний центр», КНП «Міський перинатальний центр» ХМР, ДЗ «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України», КНП «Міський клінічний пологовий будинок № 7» ХМР, що підтверджено відповідними актами впровадження. Використовуються у навчальному процесі на кафедрах акушерства і гінекології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізовано джерела літератури з досліджуваної теми. Виконаний інформаційно-патентний пошук дозволив визначити тему роботи, обґрунтувати мету, завдання і методологію наукового дослідження. Автором проведено статистичний аналіз 128 випадків вагітності та пологів у жінок з ПД, обумовленою ЦД, для визначення акушерських та перинатальних ускладнень. Дисертантом проведено клінічні спостереження й лабораторні обстеження 137 тематичних жінок, які перебували на лікуванні в Харківському регіональному перинатальному центрі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Автором розроблено сучасний клініко-патогенетичний метод підготовки до пологів та розродження вагітних з ПД, обумовленою ЦД, проведено оцінювання ефективності лікувальних заходів. Особисто автором проаналізовано одержані результати й проведено їх статистичну обробку. Здобувачем обґрунтовано основні положення, сформульовано висновки і практичні рекомендації, підготовлено матеріали до публікації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи обговорювалися на міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини XXI ст.» (Одеса, 2020); XVII Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», яка присвячена 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету ім.В.Н.Каразіна (Харків, 2020); міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2020); науково-

практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (XIX Данилевські читання) (Харків, 2020); науково-практичній конференції студентів, молодих вчених та лікарів ХНМУ КНІАСМ (Харків, 2019, 2020); науково-практичній онлайн-конференції з міжнародною участю «Проточна цитометрія в експериментальній та клінічній медицині» (Харків, 2021); IV науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 2022).

Апробація роботи проведена на засіданні кафедр акушерства і гінекології Харківського національного медичного університету.

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 22 наукових праці (2 одноосібно), з них: 8 статей в наукових фахових виданнях України (1 – у виданні що входить до бази Scopus), 2 статті - у виданнях країн Євросоюзу, 1 стаття у науковому журналі. Надруковано 10 тез у матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Структура і обсяг роботи. Основний текст дисертації викладено на 156 сторінках машинопису і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 42 таблицями, 26 рисунками. Список літератури складається з 291 джерел, із них 61 – кирилицею та 231- латиницею (25 сторінок).

Розділ 1
**ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ У ЖІНОК З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА
ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ**
(огляд літератури)

1.1. Вплив цукрового діабету на перебіг вагітності та пологів

Згідно з визначенням ВООЗ, цукровий діабет [ЦД] - це група метаболічних захворювань, що характеризуються гіперглікемією внаслідок дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. ЦД спричиняє порушення всіх видів метаболізму, ураження судин (ангіопатії), нервів (нейропатії), сітківки (ретинопатія), нирок (нефропатія) та інших органів і тканин [190, 237, 238, 264].

За даними різних авторів, майже в 1% жінок репродуктивного віку ЦД виникає ще до вагітності (передгестаційний діабет), причому у 85% з них визначається ЦД 1-го типу, у 3-5% це захворювання виникає під час вагітності, тому здобуває назву гестаційний діабет (ГД) [4; 71]. Bishop КС зі співавт. (2019) наголошує на тому, що частота ЦД у вагітних коливається від 6 до 9%, з них 90% – це гестаційний діабет [81].

Гестаційний діабет (ГД) – одне з частих ускладнень вагітності, що проявляється порушенням толерантності до глюкози будь-якого ступеня та вперше визначається під час вагітності [2]. На сьогодні ГД діагностують у 2-17% вагітних, але, за прогнозами, до 2030 р. цей показник збільшиться до 49,3 % [3]. ГД сприяє підвищенню ризиків перинатальної захворюваності та смертності, можливості розвитку ЦД2 у матері та розладів у розвитку дитини [191].

За даними Американської діабетичної асоціації (ADA) у жінок репродуктивного віку збільшується захворюваність на ЦД 1-го та 2-го типів, а також гестаційного діабету (ГД), що набуває ознак світової епідемії [69,70,71,259]. Maskin ST. та співавт. засвідчили за останні 15 років суттєве

збільшення кількості вагітностей у жінок з цукровим діабетом [ЦД], зокрема на 44% при ЦД 1-го типу та на 90% при ЦД 2-го типу [181].

Передгестаційний та гестаційний цукровий діабет у разі невчасної діагностики та неадекватної терапії, стають причиною ускладнень вагітності, що загрожують життю матері та плода [100,178,252]. Показники перинатальної смертності серед жінок з ЦД 1-го та 2-го типів дорівнюють 20,1% та 26,9% відповідно, що у 3,1 і 4,2 рази вище, ніж у жінок без ЦД ($p < 0,001$). Частота мертвонародження при діабеті 1-го та 2-го типу - у 4,0 і 5,1 рази вище, ніж у недіабетичній популяції ($p < 0,001$) [69,144]. ЦД значно підвищує ризики для матері та плода, що зумовлено ступенем гіперглікемії, хронічними ускладненнями та супутніми захворюваннями (артеріальна гіпертензія, ожиріння)[165,212].

Гіперглікемія часто діагностується під час вагітності через те, що індуковані метаболічні зміни підвищують резистентність до інсуліну. Інсулінорезистентність, викликана вагітністю, додається до раніше існуючої і попередній дефект β -клітин підшлункової залози порушує спроможність посилювати секрецію інсуліну, призводячи до гіперглікемії. У результаті, ЦД сприяє передчасному перериванню вагітності, розвитку аномалій плода, макросомії, прееклампсії, антенатальній загибелі плода, гіпоглікемії новонароджених, гіпербілірубінемії, респіраторному дистрес-синдрому та іншим ускладненням [7,255].

За даними Lerercq J. та співавт. [176] у жінок з ЦД1 частота тяжких вад розвитку плода досягає 1,5%, перинатальної смертності - 0,7%. Найчастішими перинатальними ускладненнями були макросомія (41%), передчасні пологи (16%), неонатальна гіпоглікемія (11%), дисточія плечиків (2,6%). Перинатальні виходи були кращими (44%) при низьких значеннях глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у матері (ВШ: 2,78, 95% ДІ: 2,04–3,70), меншого приросту ваги під час вагітності (ВШ: 1,06, 95% ДІ: 1,02–1,10), відсутності прееклампсії (ПЕ) (ВШ: 2,63, 95% ДІ: 1,09–6,25) [176]

Жінки з ЦД2 мають схожі показники основних вроджених вад розвитку

плода, мертвонароджень та неонатальної смертності. При ЦД2 визначено меншу частоту передчасних пологів та народження великих для гестаційного віку плодів (ВГВП), ніж при ЦД1 [200]. У внутрішньоутробному періоді ЦД2 створює великий ризик виникнення діабету у нащадків та скорочує час його розвитку [155].

Abell S.K. (2016) вивчали перебіг вагітності та вихід пологів у жінок з передгестаційним діабетом та підвищеним ІМТ порівняно з вагітними без ознак діабету [27.3 кг/м² [СВ, 5.0] проти 25.7 кг/м² [СВ, 5.9]; P = 0.01]. Середній гестаційний період у них був коротшим [37.3 тижня [СВШ, 34.6-38.1] проти 39.4 тижня [СВШ, 38.4-40.4]; P<0.001], часто діагностували великий для гестаційного віку плід (ВГВП) [СВШ, 7.9; 95% ДІ, 5.3-11.8], передчасні пологи [СВШ, 6.7; 95% ДІ, 4.5-10.0]. Вагітним із ЦД1 частіше застосовували індукцію в пологах [СВШ, 3.0; 95% ДІ, 2.0-4.5], кесарів розтин [СВШ, 4.6; 95% ДІ, 3.1-7.0] 95% ДІ, 4.5-10.0]. Під час пологів немовлята частіше мали дистоцію плечиків [СВШ, 8.2; 95% ДІ, 3.6-18.7], гіпоглікемію [СВШ, 10.3; 95% ДІ, 6.8-15.6], жовтяницю [СВШ, 5.1; 95% ДІ, 3.3-7.7], респіраторний дистрес-синдром [СВШ, 2.5; 95% ДІ, 1.4-4.4], перинатальну смертність [СВШ, 4.3; 95% ДІ, 1.9-9.9] [63].

Bashir M. та співавт. (2019), при мультиваріантному регресивному аналізі показали, що надмірний набір ваги вагітної під час гестації асоційований із ризиком підвищеної маси плода відповідно до терміну гестації (ВШ 4.53; 95% ДІ [1.42–14.25]). Зростання глікозильованого гемоглобіну в останньому триместрі асоційоване з підвищенням ризику макросомії (ВШ 2.46, 95% ДІ [1.03–5.86]); ВГВП (ВШ 3.25, 95% ДІ [1.65–6.40]); кесаревого розтину (ВШ 1.96, 95% ДІ [1.12–3.45]), інтенсивної терапії новонародженим (ВШ 2.46, 95% ДІ [1.04– 5.86]). Своєю чергою, зміни НВА1с між першим та третім семестрами асоційовані зі зниженням ризику підвищеної маси плода відповідно до терміну гестації (ВШ 0.46, 95% ДІ [0.28–0.75]). Таким чином, ЦД1 асоціюється з перинатальними ускладненнями, тому значення збільшення ваги під час вагітності та

глікемічний контроль важливі для виходу вагітності [76].

ЦД під час вагітності підвищує ризик багатьох ускладнень, зокрема преєклампсії (ПЕ) та кесаревого розтину. Підлітковий вік (<20 років) і похилий материнський вік (≥ 35 років) у жінок з передгестаційним діабетом пов'язані з підвищенням ризику материнської та неонатальної захворюваності та смертності. Серед ускладнень у цього контингенту вагітних переважають ПЕ, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, хоріоамніоніт, передчасні пологи, кесарів розтин тощо. Неонатальні виходи включали ВГВП, зокрема при народженні >4000 г, дистоцію плечиків, пошкодження плечового сплетіння, жовтяницю та антенатальну загибель плода. Причому у жінок віком <20 років з ЦД були більш високими показники преєклампсії [ВШ 1,72; 95% ДІ 1,29–2,29; $p < 0,001$] та більш низькі показники виконання кесаревого розтину (ВШ 0,63; 95% ДІ 0,47–0,85; $p < 0,001$). У матерів-підлітків новонароджені частіше мали більш велику масу (ВГВП>90%; ВШ 1,60; 95% ДІ 1,14–2,23; $p = 0,006$), у той час як новонароджені від матерів 35–39 років мали менші показники ВГВП>90% (ВШ 0,81; 95% ДІ 0,70–0,92; $p = 0,001$) та найвищі - антенатальну загибель плода (ВШ 1,73; 95% ДІ 1,05–2,85; $p = 0,031$). Таким чином, виходи вагітності у жінок із передгестаційним діабетом відрізняються залежно від вікової категорії матері. Підлітки мають більш високий ризик розвитку преєклампсії та ВГВП у новонароджених, але менший ризик показань до виконання кесаревого розтину. Жінкам у віці 35–39 років частіше виконують кесарів розтин та вихід пологів закінчується антенатальною загибеллю плода, рідше ВГВП [278, 222].

Таким чином, вагітність для жінок з передгестаційним ЦД - це час підвищеного ризику для матері та дитини [207]. У жінок частіше діагностують такі ускладнення вагітності, як вроджені вади розвитку плода, преєклампсія, антенатальна загибель плода, передчасні пологи порівняно з жінками без ЦД. Приблизно половина вагітностей ускладнюється великою щодо гестаційного віку вагою плода, що спричиняє надмірну масу при

народженні, ризик пологової травми, високу частоти оперативного розродження [124, 212, 230].

Гестаційний діабет - одне з поширених захворювань, яке визначається при вагітності [16,107]. За оцінкою раннього скринінгу у 15–70% вагітних із гіперглікемією виявлено ГД [149]. ГД - це гіперглікемічний стан, уперше виявлений при вагітності, який негативно впливає на матір та дитину [162]. Стратегія раннього вимірювання рівня глюкози в плазмі крові натщесерце під час вагітності покращує результати лікування гіперглікемії, але вона не може суттєво поліпшити вихід вагітності [107]. Надмірна вага, ожиріння, пізній репродуктивний вік, діабетичний сімейний анамнез - основні фактори ризику ГД [17,105]. Частота ГД коливається від 2 до 14%, сягаючи 40% серед жінок з ожирінням [160].

При вивченні особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок із ГД було виявлено, що серед екстрагенітальних захворювань найчастіше в них відзначали ожиріння, залізодефіцитну анемію, дисфункціональні розлади щитоподібної залози, артеріальну гіпертензію та хронічний пієлонефрит [37,38,105,146]. Комбінація ГД з ожирінням підвищує частоту уражень плода, викликаних гіперперфузією, змінами ворсинок, тромбооклюзивним захворюванням плода, особливо у жінок із ІМТ до вагітності ≥ 30 кг/м² [75,139,185, 232]. Також ГД підвищує ризик віддалених ускладнень як у матері, так і у дитини, включаючи ожиріння, порушення метаболізму глюкози, розвиток ЦД2, серцево-судинних захворювань [87, 162,191,199].

Пацієнтки з передгестаційним діабетом та преєклампсією народили достроково ($35,0 \pm 0,4$ тижня) та мали затримку росту плода (ЗРП) порівняно з пацієнтками, в яких була преєклампсія на тлі ГД ($1,00 \pm 0,03$, $p < 0,05$). Цей факт підтверджує, що підвищений рівень глюкози на початку вагітності змінює плацентогенез і є причиною плацентарної дисфункції та її маніфестної форми - затримки росту плода [76,111,153].

Звертає на себе увагу той факт, що глюкозотолерантний тест був вищим у жінок, у яких були хлопчики ($22,6 \pm 3,2$ ммоль/л проти $19,7 \pm 2,8$

ммоль/л). Необхідність в інсулінотерапії також більше мали вагітні хлопчиками (співвідношення шансів = 1,837). Отримані дані свідчать про зв'язок між статтю плода та розвитком ГД, підтверджуючи гіпотезу, що взаємодія між матір'ю та плодом може впливати на метаболізм глюкози у матері [130].

ГД не тільки поєднується із ускладненнями під час вагітності та наступного метаболічного захворювання у матері, але й підвищує ризик довготривалих захворювань у нащадків. Пов'язані з метилюванням CpG зміни в експресії декількох генів у плаценті людини відіграють вирішальну роль у передачі поживних речовин і макромолекул від матері до плода. Ідентифікація епігенетичних модифікацій у тканинах, поєднаних із метаболізмом, має важливе значення для розуміння програм плода, які контролюють метаболізм новонароджених, дітей та дорослих, схильних до розвитку метаболічних змін у зрілому віці [142,161,204,231].

Підвищені рівні глюкози в крові на ранніх термінах вагітності пов'язані зі зниженням темпів росту плода в середині вагітності та підвищеними темпами росту плода на пізніх термінах та ризику народження ВГВП [111,129]. Макросомія плода (маса тіла при народженні ≥ 4000 г) може діагностуватися у 12% новонароджених від жінок із фізіологічним перебігом вагітності і 15-45% - від жінок з ГД, що обумовлено підвищеною інсулінорезистентністю матері. При ГД велика кількість глюкози крові потрапляє через плаценту до кровообігу плода, унаслідок чого додаткова глюкоза у плода накопичується у вигляді жирових відкладень, сприяючи розвитку макросомії, яка також має назву «великий для гестаційного віку плід» (ВГВП). Для немовляти макросомія підвищує ризик дисточії плечиків, переломів ключиці, пошкодження плечового сплетіння та збільшує частоту госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених. Для матері ризику, пов'язані з макросомією, - це розрив шийки матки шляхом кесаревого розтину, післяпологова кровотеча та травми пологових шляхів. Немовлята від жінок з ГД мають підвищений ризик надлишкової маси або ожиріння в

молодому віці та більш схильні до розвитку ЦД2 - у більш пізньому. Крім того, епігенетичні зміни різних генів плода у матері з ГД в утробі матері можуть призвести до трансгенераційної передачі ГД та ЦД2 [158]. Збільшення ваги під час вагітності було пов'язано із ВГВП у жінок з діабетом, незалежно від початкового ІМТ матері, тому моніторинг і регулювання збільшення ваги при вагітності дуже важливі для клінічної допомоги цим жінкам, щоб мінімізувати ризик розвитку макросомії у плода [171].

У США ГД діагностують у 5–6% вагітних, завдяки політиці одноетапного тестування цей відсоток збільшується до 15–20% [144], а за рахунок діагностики гіперглікемії під час вагітності сягає 41% [216]. ГД потенційно сприяє ризику негативних перинатальних виходів, довгострокового ризику ожиріння та непереносимості глюкози у нащадків [16]. У матерів з ГД спостерігається збільшення кількості гіпертензивних розладів та розвиток ЦД у майбутньому. Дієта – основа лікувальної тактики, а застосування інсуліну, глібуриду й метформіну покращують результати лікування [247]. Грудне вигодовування може знизити ризик виникнення ожиріння в дітей [88,144].

Alexopoulos AS (2019) при вивченні передгестаційного діабету у вагітних виявив збільшення ризику материнських та неонатальних ускладнень, таких як преєклампсія, кесарів розтин, передчасні пологи, макросомія та конгенітальні дефекти. 0.9% від 4 млн пологів у США ускладнюються через раніше визначений діабет, тому передгестаційна підготовка має важливе значення в таких жінок. Глікозильований гемоглобін повинен бути менше 6,5% до вагітності та менше 6,0% під час вагітності. Також необхідно контролювати наявність ретинопатії, нефропатії, рівень інгібіторів АПФ та статинів. Під час вагітності проводиться моніторинг вмісту глюкози та глікемічний контроль, інсулін — перша лінія терапії для всіх вагітних з діабетом, визначеним до вагітності. Доведено, що ін'єкції інсуліну або помпове введення інсуліну достатньо ефективні [65].

У ранні терміни вагітності в жінок з ЦД1 визначається підвищена чутливість до інсуліну та зниження рівня глюкози, однак до 16-го тижня вагітності резистентність до інсуліну зростає та утримується протягом другого та початку третього триместру. Зі старінням плаценти, наприкінці третього триместру, рівень потреби в інсуліні знижується. Швидке зниження потреби в інсуліні може свідчити про розвиток плацентарної дисфункції [58,256].

У дослідженні Adam S. (2018) були знайдені ознаки, які відрізняють швидкий інсулін ($p<0.001$), адипонектин ($p=0.046$), НОМА ($p<0.001$) та QUICKI ($p<0.001$). Інсулін-чутливі маркери дозволяють виявити вагітних з високим ризиком ГД [42,64].

Відомо, що підвищений рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) протягом першого триместру вагітності прямо пропорційний кількості розвитку ембріопатій (аненцефалії, мікроцефалії, вади серця, нирок та ін.), оптимальним вважається рівень HbA1c $<6,5\%$. Унаслідок збільшення метаболізму еритроцитів рівень HbA1c є трохи нижчим, ніж у невагітних жінок. У другому та третьому триместрах рівень HbA1c $<6\%$ має найнижчий вплив на ризики передчасних пологів, преєклампсії, ускладнень для плода. Своєю чергою, гіпоглікемія, викликана неоптимальним лікуванням ЦД, може підвищувати ризик плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода. У період вагітності рівень HbA1c знижується, оскільки у вагітних існує більша потреба в інсуліні. HbA1c - це інтегрований показник глюкози, він не може повністю захоплювати підвищення глюкози після їжі, що є ризиком розвитку макросомії, тому цей діагностичний тест повинен використовуватися як вторинний метод контролю глікемії у вагітних після самостійного визначення глюкози в крові [41]. Рекомендується проводити тестування на дисглікемію у матерів та жінок «високого ризику» в терміні <24 тижнів вагітності [262].

При порівнянні перебігу вагітності та виходів пологів у жінок з передгестаційним та гестаційним діабетом виявили такі результати. Гіпертонічні розлади, преєклампсія, передчасні пологи, кесарів розтин,

жовтяниця новонароджених (усі $p < 0,001$) були більш розповсюдженими серед жінок з передгестаційним діабетом та раннім ГД [18,213]. Незважаючи на раннє тестування та лікування, ранній ГД у жінок із високим ризиком асоціюється з гіршим виходом вагітності. Результати для тих, у кого був діагностований ГД в терміні < 12 тижнів вагітності наближалися до тих, у яких був передгестаційний діабет [262]

Результати дослідження CONCEPTT (Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Type 1 Diabetes Trial) довели, що безперервний моніторинг глюкози під час вагітності у жінок з ЦД 1 свідчить про нижчі рівні HbA1c без підвищення ризиків розвитку гіпоглікемії, передчасних пологів та гіпоглікемії новонароджених [124]. Гіпоглікемія була пов'язана з 2,8-разовим (95% ДІ 1,1–7,1, $p=0,03$) підвищеним ризиком розвитку макросомії, 5,4-разовим (95% ДІ 1,1–27,3, $p=0,04$) ризиком розвитку дистоції плечиків і 6,4-разовим ризиком Апгар ≤ 7 (95% ДІ 1,2–1,7, $p < 0,001$). Гіпербілірубінемія була пов'язана із ризиком поліцитемії (обсяг клітин $> 0,6$; 97,1, 95% ДІ 38,9–241,5, $p < 0,001$). Неонатальна гіпоглікемія і гіпербілірубінемія пов'язані із більш раннім діагнозом ГД; однак гіпоглікемія більш пов'язана із материнською глікемією та її наслідками, а гіпербілірубінемія - із поліцитемією [265].

Постійний моніторинг рівня глюкози може знизити ризики розвитку макросомії та гіпоглікемії новонароджених у вагітних з ЦД 1. Рівень глюкози натще у вагітних жінок нижчий, ніж у невагітних, що обумовлено інсулінозалежним поглинанням глюкози плодом і плацентою. Також у вагітних спостерігається легка гіперглікемія після їди та непереносимість вуглеводів унаслідок діабетогенних плацентарних гормонів. За рекомендаціями АДА та АСОГ, рівень глюкози натще < 95 мг/дл ($< 5,3$ ммоль/л), через годину після їди - < 140 мг/дл ($< 7,8$ ммоль/л) та через 2 години після їжі — < 120 мг/дл ($< 6,7$ ммоль/л) [69,70,104].

Bianchi С. та співавт. (2019) проводили скринінг вагітних із ГД з 24-го до 28-го тижня та дійшли висновку, що більш ранній скринінг у 16-18 тижнів

може покращувати вихід вагітності та пологів. Зокрема, ранній скринінг виявив 50% жінок високого ризику за ГД, у 42,7% з них ГД був діагностований. Вагітні, яким проведена рання діагностика, мали нижчі показники глікозильованого гемоглобіну, ніж вагітні з більш пізнім встановленням діагнозу. Авторами не визначено різниці між частотою кесаревого розтину, оперативними пологами, гестаційним терміном, макросомією, вагою новонародженого, хоча, наприклад, макросомія (3.9% проти 11.4%), затримка росту плода (1.7% проти 8.3%), ВГВП (3.3% проти 16.7%) значно відрізнялися, але найвищим був показник передчасних пологів (8.9% проти 2.7%) [81]. Таким чином, ранній скринінг дозволяє своєчасно розпочати лікування та отримати кращі виходи вагітності та пологів [42].

При дослідженні гормонів та біологічно активних речовин у жінок із передгестаційним діабетом було визначено підвищення рівня глюкози, інсуліну, резистентності до інсуліну, глікозильованого гемоглобіну, плацентарного лактогену ($p < 0,0001$), тоді як прогестерон та естрадіол були значно знижені. Однак у другому триместрі не було суттєвих відмінностей ($p > 0,05$) естрадіолу, інсуліну, резистентності до інсуліну та плацентарного лактогену у вагітних з ГД та без нього. Лептин, прогестерон та глюкоза були значно збільшені у вагітних з ГД. Ризик розвитку ГД підвищувався при надлишковій масі (ВШ=1,76, $p=0,370$) і сімейному анамнезі діабету (ВШ=2,18, $p=0,282$). Таким чином, ожиріння, старший вік вагітної і сімейний анамнез діабету були предикторами ГД [20,48,203].

Передгестаційний та гестаційний діабет пов'язаний із материнськими та фетальними ризиками, тому багатьма дослідниками рекомендований ранній скринінг та своєчасне лікування [32,71,218]. Дієтична модифікація і підвищена фізична активність - основні методи лікування ГД. Фармакотерапію (інсулін) використовують, коли не можуть досягти нормоглікемії. У деяких країнах використовують пероральні гіпоглікемічні агенти (метформін і глібенкламід (глібурид)). Лікування покращує вихід вагітності, знижує ризик макросомії плода та ожиріння, гіпертонічні розлади,

але ГД підвищує ризик віддалених ускладнень, зокрема ожиріння, порушення метаболізму глюкози, серцево-судинні захворювання як у матері, так і в дитини [191]. Згідно з Кокранівськими систематичними оглядами було знайдено єдине ефективне лікування для жінок з ГД — здоровий образ життя [232]. Інсулін порівняно з пероральною терапією підвищує ризики індукції пологів, кесаревого розтину, гіпертонічних розладів, ожиріння в дитячому віці, мукормікозу [151,189]. За даними інших авторів, не було відмінностей між метформіном та інсуліном для виходу пологів [266].

До цього часу існують розбіжності в рекомендаціях між American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) та Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), що стосується різних підходів до оральних препаратів (метформін та глібурид) та інсулінотерапії. Інсулін не проникає через плаценту та вважається препаратом першої лінії в першому триместрі вагітності при ГД. Оральні препарати показують непоганий результат, але вони обмежені тривалістю використання [123]. Вважається, що метформін краще, ніж глібурид, та такий самий, як інсулін. Інсулін є препаратом першої лінії в лікуванні ЦД за рекомендаціями ACOG, але SMFM вважає, що ефект метформіну такий самий і він може використовуватися в терапії першої лінії особливо в сполученні зі здоровим стилем життя [24,82,86,104,266].

На сучасному етапі, за даними MEDLINE и Embase, провідним керівником з ЦД виступає American Diabetes Association, члени якої у 2018 р. розробили «Standards of Medical Care in Diabetes», які містили клінічні та практичні рекомендації щодо надання допомоги, гайдлайн із загального лікування та надання допомоги хворим на ЦД, у тому числі вагітним з ЦД, урахувавши індивідуальний підхід [69;106; 121;122].

Sea-Soriano L. (2018) та співавт. описали менеджмент передгестаційного діабету у 1511 вагітних у Великій Британії. З них у 60% був ЦД1 та у 40% - ЦД2. 90% жінок з ЦД1 отримували інсулінотерапію ще до вагітності та 92% - з першого триместру вагітності. 54% вагітних з ЦД2 застосовували антидіабетичну терапію (метформін) ще до вагітності та 60% -

з першого триместру. Серед нелікованих до вагітності жінок з ЦД2 22% розпочали з першого триместру інсулінотерапію. Співвідношення жінок з низьким рівнем HbA1c у догестаційному періоді для ЦД1 та ЦД2 дорівнювали 33% та 31% відповідно, у першому триместрі - 48% та 40%. Серед жінок з HbA1c > 7% у догестаційному періоді співвідношення було 70% та 52%, у першому триместрі - 73% та 46%, відповідно [93].

При проведенні інсулінотерапії передгестаційного діабету у вагітних жінок було визначено фетоплацентарну дисфункцію (затримка росту плода, олігогідрамніон, кесарів розтин), у подальшому реанімаційні заходи у новонароджених, низька оцінка за шкалою Апгар, рН артеріальної крові < 7,1, макросомія, гіпоглікемія респіраторна або церебральна захворюваність у новонароджених, некротичний ентероколіт, загибель малюків [52]. Зниження кількості інсуліну не пов'язане з несприятливим виходом, пов'язаним з плацентарною дисфункцією [228].

ГД характеризується підвищеним ризиком розвитку ускладнень, макросомії для плода та розвитком ЦД 2-го типу після пологів. Ризик виникнення ГД може бути знижений за рахунок дієти, фізичних вправ та модифікації способу життя, особливо якщо ці зміни відбудуться у 1-2 триместрах [232]. Лікування ГД доповнене інсуліном (препарат 1-ої лінії) продемонструвало покращення перинатальних результатів. Метформін та глібенкламід не рекомендуються вагітним з ГД через проникнення їх через плаценту та підвищений рівень у пуповинній крові, ніж у крові матері. Ці препарати викликають гіпоглікемію у плода та ожиріння у нащадків, а також не забезпечують належного глікемічного контролю [87,94,106]. Метформін категорично не рекомендований вагітним з ГД та артеріальною гіпертензією, преєклампсією та ЗРП. Однак, за даними інших авторів, аналоги інсуліну - метформін та глібурид ефективні при ГД та не впливають негативно на перинатальні наслідки, але дають переваги окремим групам жінок з ЦД [138; 173].

Інсулін у вигляді багаторазових щоденних ін'єкцій або безперервні

підшкірної інфузії є ефективним способом лікування ЦД1 та ЦД2. На сьогодні відсутні дані, які підтверджують здатність інсуліну проникати через плацентарний бар'єр. Кокрейнівський систематичний огляд не довів існування рекомендацій будь-якого конкретного режиму введення інсуліну для лікування діабету у період вагітності [24]. Поки відсутні дані щодо переваг ефективності використання інсулінових pomp порівняно з іншими схемами інсулінотерапії [35]. Вагітність є кетогенним станом при ЦД1, тому виявлення кетоацидозу є важливим завданням через великий ризик мертвонароджуваності. Супутня ретинопатія також може прогресувати під час вагітності [264]. Тому необхідне консультування жінок з ЦД щодо оптимізації контролю глюкози ще до зачаття на етапі планування вагітності та надавати допомогу жінкам з втратою вагітності, вроджених вад, перинатальною смертністю [19,164,201,207,230].

FIGO розробила методи раннього скринінгу гіперглікемії у вагітних з метою покращення довготривалого здоров'я як у матерів, так і в дітей [144,218]. Прагматична програма (модулі, інформаційні листи, он-лайн ресурси, електронні шаблони) для передгестаційної підготовки була пов'язана з клінічно значущим покращенням підготовки до вагітності жінок з ЦД [174,283]. Лікування ЦД до вагітності має вирішальне значення для матері та плода щодо профілактики гіпертензивних розладів, макросомії, плацентарної дисфункції, пологового травматизму, мертвонароджування, які пов'язані з недостатнім глікемічним контролем [259]. Рекомендується використання мультидисциплінарного підходу у веденні пацієнтки з ЦД, включаючи ендокринолога, перинатолога, дієтолога-нутриціолога та офтальмолога [25,58].

1.2. Плацентарна дисфункція у вагітних з цукровим діабетом - стан проблеми

Плацентарна дисфункція досі ще залишається актуальною проблемою сучасного акушерства, яка впливає на показники перинатальної захворюваності та смертності [9,13,49]. За сучасними даними плацентарна дисфункція (ПД) - патофізіологічний феномен, що спричиняє порушення здатності плаценти підтримувати адекватний й достатній метаболізм між матір'ю та плодом [22]. За даними інших авторів, ПД - це клінічний синдром, пов'язаний із порушенням функцій плаценти (транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної), які зумовлені морфо-функціональними змінами за ініціації розладів матково-плацентарної перфузії ендотелій-залежного генезу [10].

Наявність ЦД у вагітної є значним фактором ризику розвитку плацентарної дисфункції. Дані про кореляцію між HbA1c, плацентарною патологією та перинатальним виходом у передгестаційній діабетичній популяції майже відсутні. Доведено, що плацентарна патологія корелює з глікемічним контролем у ранньому гестаційному віці. Визначена «дистальна ворсинчаста гіпоплазія» при підвищених показниках HbA1c, яка у подальшому завершилася плацентарною патологією та стала передумовою для плацентарних інсультів, вторинних до передгестаційного діабету [26,46,256].

Згідно з нещодавно сформульованою гіпотезою, деякі ускладнення, пов'язані з ЦД, такі як макросомія плода, можуть бути результатом порушення трансплацентарного транспорту поживних речовин, зокрема надмірного переносу глюкози між матір'ю та плодом. Протягом вагітності потік глюкози через плаценту здійснюється групою допоміжних переносників глюкози (GLUT-glucose transporters), експресія яких у різних плацентарних компартментах є умовою для ефективного поглинання глюкози

з материнської крові та її подальшого переносу в кровообіг плода. При ускладнених діабетом вагітностях місцезнаходження, експресія та активність переносників глюкози суттєво змінюється, що спричиняє зміни в обміні глюкози між матір'ю та плодом і сприяє надмірному надходженню енергетичних субстратів до плоду. Доведена експресія та активність білків транспортера глюкози - GLUT-1, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-8, GLUT-9, GLUT-12 у плаценті вагітних з ЦД при патології плода та новонародженого [253]. Також доведена позитивна кореляція між плацентарною експресією GLUT-1, GLUT-4, GLUT-9 та товщиною жирової маси у плодів від вагітних з передгестаційним ЦД, що свідчить про можливість їх участі в порушенні росту та розвитку плода в жінок з ЦД [253].

Окислювальний стрес (ОС) відіграє важливу роль у розвитку ембріона, імплантації, плацентації, розвитку плода та пологах [102]. ЦД, пов'язаний із посиленням процесів ОС, призводить до надмірної експресії вільних радикалів (пероксинітриту), токсичних похідних (малонового діальдегіду, 8-ізопростану), специфічних ферментів (асиметричного диметиларгініну, каталази) та зниженню синтезу антиоксидантів (супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та сечової кислоти), як у крові, так і в плаценті, що є причиною несприятливих перинатальних виходів у вагітних з ЦД [156].

ГД, пов'язаний з окислювальним стресом, впливає на функцію плацентарних судин. Гомеостаз холестерину має вирішальне значення для підтримки фетоплацентарної ендотеліальної функції. При вивченні впливу ГД на метаболізм холестерину у фетоплацентарних ендотеліальних клітинах людини (НРЕС) було визначено, що при ГД клітинний гомеостаз холестерину в ендотелії фетоплацентарної системи модулюється завдяки активації рецептору Х-печінки (LXR) і допомагає підтримувати його функцію [261].

За даними низки дослідників визначено роль факторів ендотеліальної дисфункції в розвитку ускладнень вагітності у жінок з ЦД [134]. Зокрема виявлено зниження вмісту оксиду азоту, L-аргініну в комбінації із підвищенням тромбоксану, ендотеліну-1 у випадках з ускладненим виходом

вагітності (пreekлампсія, асфіксія), що може бути негативними прогностичними ознаками [5,73;208,263]. Вважається, що терапія, спрямована на корекцію ендотеліальної дисфункції, буде сприяти зниженню ускладнень вагітності та акушерської патології у жінок з ЦД [8,109].

Сучасні дослідження виявили, що для ГД характерне залучення до патологічного процесу судин мікроциркуляторного русла зі зміною функціонального стану ендотелію. Застосування методу лазерної доплерівської флоуметрії надало змогу виявити порушення мікроциркуляції та ендотеліальну дисфункцію на рівні мікросудин [15].

ГД вважається фактором ризику розвитку ендотеліальної дисфункції та серцево-судинних захворювань. Мікросудинна ендотеліальна функція при ГД досліджувалася за допомогою спектроскопії ближнього інфрачервоного діапазону (NIRS): була визначена швидкість пульсової хвилі (PWV) і амбулаторного артеріального тиску протягом 24 годин. NIRS безперервно стежила за неінвазивними змінами м'язового оксигенованого та деоксигенованого гемоглобіну, а також індексу насичення тканин киснем під час артеріальної оклюзії/реперфузії. Показники NIRS корелювали з PWV, АТ та концентрацією глюкози в крові на ранніх термінах вагітності [$r = 0,40-0,60$; $p < 0,05$]. Таким чином, у жінок з ГД спостерігалася характерна притуплена крива насичення тканин киснем, яка показала зміни в оксигенації м'язів та реакцію мікросудин порівняно з неускладненою вагітністю. Отримані дані свідчили про зниження толерантності до фізичних навантажень при ГД, а показники NIRS корелювали з показниками мікросудинної системи [116].

ЦД - це захворювання, пов'язане з гіпертензивними та метаболічними змінами (ожирінням, інсулінорезистентністю). Відомо, що у пацієнтів з ЦД та ГД, деякі тканини, печінка скелетні м'язи, судина система, ожирінням проявляють резистентність до інсуліну. Судинний ефект інсуліну, зокрема вазодилатація, опосередкується утворенням оксиду азоту. Серед механізмів інсулінорезистентності переважає ендотеліальна дисфункція при цих

захворюваннях. Ендотеліальні клітини від пацієток з ожирінням демонструють зниження синтезу оксиду азоту: ефект, який не змінюється інсуліном. У хворих на ЦД2 спостерігається дисбаланс між синтезом, вивільненням та біологічною дією вазодилататорів і вазоконстрикторів, таких як оксид азоту та ендотелін-1, однак незрозуміло, чи беруть участь ці механізми в судинних змінах у вагітних з ЦД та ГД [208].

Передгестаційне материнське ожиріння (ПГМО) асоціюється з ендотеліальною дисфункцією судинної оболонки стегна та підвищеним ризиком інсулінорезистентності у новонароджених. Судинні кільця з пупкової вени жінок з ПГМО показали знижене залежне розширення активності синтази оксиду азоту до пептиду, пов'язаного із геном інсуліну або кальцитоніну. ПГМО пов'язано із більш високим рівнем інгібітора фосфорилування субстрату рецептора інсуліну 1 (IRS-1) і більш низьким активатором фосфорилування протеїнкінази В/Akt (Akt). Клітини жінок з ПГМО також показали більш низький рівень оксиду азоту й понижений активатор серину¹¹⁷⁷, але підвищене фосфорилування інгібітора треоніну⁴⁹⁵ ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) та насичений транспорт L-аргініну. Таким чином, відсутність відповіді на інсулін фетоплацентарним ендотелієм може бути результатом зниження передачі сигналів IRS-1/Akt/eNOS при ПГМО. Ці дані свідчать про більш високий ризик інсулінорезистентності у новонароджених від вагітних з ПГМО [275].

Експресія білка в ендотеліальних клітинах пупкової вени людини (HUVES) вважається індикатором стану матері та внутрішньоутробного середовища під час вагітності. При дослідженні експресії білка в HUVES у жінок з ГД, для оцінювання стану ендотелію вивчено рівні експресії білка молекули судинної адгезії-1 (VCAM-1), молекули міжклітинної адгезії-1, тромбомодуліну (TM), ендотеліальної синтази оксиду азоту, інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1) циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і VE-кадгерину, які змінювалися в ендотеліальній тканині під впливом різних факторів. Експресія VCAM-1, PAI-1 і COX-2, тромбомодуліну була вище в

HUVECs від пацієнток з гестаційним діабетом, ніж у контрольній групі. Таким чином, експресія VCAM-1, PAI-1, COX-2 і TM може відображати деякі фактори у внутрішньоматковому середовищі, які змінюються у пацієнток з ГД [10,166,263].

Zawiejska A. та співавт. (2016) проаналізували сироваткові концентрації E-селектину й молекули адгезії судинних клітин-1 (sVCAM-1). У результаті, тільки концентрація sVCAM-1 у материнській сироватці крові значно відрізнялася між підгрупами ($p < 0,0001$), причому найбільш високі рівні відмічалися у жінок з преєклампсією або поєднанням ГД та ПЕ, а найнижчі - у жінок тільки з ожирінням [145,289].

Декілька епідеміологічних досліджень діабетичного макулярного набряку довели, що патофізіологічні процеси розпочинаються із хронічної гіперглікемії та взаємодії між фактором роста ендотелію судин (VEGF) та медіаторами запалення, калікреїн-кініновою системою, системою ангіопоетин-Tie2 и нейродегенерацією [264].

Гіперглікемія у вагітних зустрічається у 8-17% жінок та негативно впливає на тканини матері та плоду. Фактори роста судин, особливо на ранній стадії вагітності, вважаються одними з найбільш значущих у регуляції перебігу вагітності, а їх сироваткова експресія може змінюватися у пацієнток з ПЕ. Порівнювали рівні експресії судинних факторів росту: PlGF, VEGF, THBS-2 і Ang-2 у зразках пуповинної крові та материнської з ГД та без нього. Результати виявили суттєву різницю між рівнем VEGF у плоду й матері ($p = 0,028$ і $0,0001$), THBS-2 ($p = 0,013$ и $0,0014$) і Ang-2 ($p = 0,035$ и $0,048$) з ГД і без ГД, відповідно. Схожа сироваткова експресія факторів роста судин як при ГД, так і без нього свідчить про те, що нормальна глікемія при ретельному пренатальному спостереженні може спричинити нормальний ангіо- і васкулогенез, що зумовить ефективний вихід вагітності [8,109,140].

Системна судинна дисфункція у відповідь на дисбаланс ангіогенних, запальних факторів бере участь у патогенезі гестаційної гіпертонії, і на сьогодні існує багато доказів, які об'єднують ці фактори з материнським

метаболізмом. Зокрема, вирішальна роль рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом (PPAR), в адаптації материнських судин дає додаткове розуміння того, як ожиріння та ГД можуть бути пов'язані з гіпертонією викликаною вагітністю та ПЕ [14,126].

Кров вагітних з ГД та ЦД характеризувалася підвищенням біомаркерів окислювального стресу, збільшенням пошкодження ядерної й мітохондріальної ДНК, зниженням експресії мРНК (APE1, POL β и FEN1) і білків (hOGG1, APE1), які беруть участь у репарації (BER). In vitro був встановлений зв'язок рівнів гіперглікемії з апоптозом. Рівні пошкодження ДНК у пуповинній крові були однаковими серед груп. Новонароджені від матерів з ЦД мали підвищену експресію мРНК BER (APE1, POL β и FEN1) і білків (hOGG1, APE1, POL β и FEN1). Стан при ЦД не спроможний викликати апоптоз у клітинах пуповинної крові. Отримані дані демонструють суттєву асиметрію між сприйняттям клітинами крові матері й плоду до пошкоджень ДНК та індукцією апоптозу. Материнські клітини більш схильні до змін у несприятливому середовищі глюкози, що може бути обумовлено різною спроможністю активувати декілька генів, які беруть участь в активації реакції репарації ДНК. Однак, якщо це дослідження демонструє більш ефективну адаптивну відповідь організму плоду, воно також потребує досліджень щодо зміни долі плода в умовах клітинного стресу [197].

Скринінг сироваткових білків (протеомний фул), які можуть слугувати біомаркерами ГД, підкреслює роль системи комплементу й каскаду згортання крові в патогенезі ГД, що дуже важливо для прогнозування й діагностики ГД у майбутньому [244].

Оскільки материнський ЦД включає окислювальний стрес, який індукується хронічною гіпоксією та може змінювати судинну функцію [241]. Vajnerova O. та співавт. (2018) вивчали вплив хронічної материнської гіперглікемії на фетоплацентарну судинну систему в експерименті на щурах порівняно з хронічною гіпоксією. Виявлено підвищення резистентності в дрібних судинах при хронічній гіпоксії і в більш крупних судинах при діабеті.

Рівні нітротирозину в плазмі плода, виміряні як маркер пероксинітриту (продукту реакції супероксиду й оксиду азоту), відображали різницю в резистентності до фетоплацентарного вазоконстриктору, підтверджуючи причинову роль. Реакція фетоплацентарного вазоконстриктора на гострі гіпоксичні подразники знижувалась однаково у всіх групах. Таким чином, материнський діабет підвищує опір фетоплацентарних судин тою самою мірою, що й хронічна гіпоксія [271].

При доплерометрії показники плацентарних судин можуть надати уявлення про порушення плацентарної васкуляризації при ГД вже на ранніх термінах вагітності [163]. Саме васкуляризаційний індекс кровотоку, а не обсяг плаценти, може бути чутливим сонографічним маркером у першому триместрі у вагітних з ГД, у другому триместрі - обсяг плаценти при ГД значно підвищується ($p=0,022$)[281].

Altorjay АТ та співавт. (2017), вивчали кореляцію між кровопостачанням маткових артерій та плацентарною васкуляризацією у жінок з нормальним тиском, хронічною гіпертензією та гіпертензивними розладами під час вагітності, які були комбіновані з ГД. Було виконано 3-D доплерометричне дослідження плаценти у 109 жінок з вимірюванням індекса васкуляризації, індекса кровотоку й васкуляризаційного індексу кровотоку, та пікова систолічна швидкість маткової артерії. Проаналізована кореляція показала підвищення індексу васкуляризації при хронічній гіпертензії ($p = 0.010$), зниження індексу кровотоку при хронічній ($p = 0.009$), гестаційній гіпертензії та преєклампсії ($p = 0.001$). Індекс кровотоку можна вважати прогностичною ознакою для пуповинної рН та ваги новонародженого [68]. Низка досліджень показали, що індекс васкуляризації та пікова систолічна швидкість маткової артерії демонструють значну різницю при гестаційній патології та можуть бути використані як детектори гестаційного та перинатального ризику [40,59,195].

Оцінювання доплерометричних показників пульсаційного індексу (ПІ) та метаболічного контролю у вагітних з ГД продемонструвало, що ПІ

пупкової артерії прогнозує масу новонародженого в жінок з ГД, однак метаболічний контроль вважається єдиним важливим фактором, що визначає макросомію плода у цих матерів [54,55,66].

Багатьма авторами було проведено оцінювання материнських факторів, ультразвукових параметрів і функції плаценти під час вагітності як предикторів маси тіла при народженні в жінок з передгестаційним діабетом. Визначали параметри кровотоку маткової артерії, оцінили рівні PIGF, PAPP-A и BhCG. Було доведено, що маса тіла при народженні негативно корелювала з віком матері, її діастолічним артеріальним тиском, ПІ в маткових артеріях та рівнем білка BhCG. Крім того, вага новонародженого прямо корелювала з рівнями білка PIGF і PAPP-A і ІМТ у матері [127,135,136,224].

Barda G. (2019) вивчав вплив дієти та інсулінотерапії на стан фетоплацентарного кровообігу при ожирінні та без нього у 191 жінок з ГД. Материнська судинна малперфузія не відрізнялася між групами, фетальна перфузія була нижче при ГД та інсулінотерапії порівняно з групою, де вагітні дотримувалися тільки дієти ($p=0.027$). Серед порушень фетальної мальперфузії відзначено тромбо-оклюзійну хворобу плода у жінок з ГД з інсулінотерапією та підвищеним індексом маси тіла ще до вагітності [ІМТ - 30 кг/м^2 ($p = 0.009$)]. Інсулінотерапія призводить до зниження ризику тромбооклюзивного захворювання плода (ВШ 0.97, 95% ДІ 0.12–0.80, $p = 0.03$). Гестаційна гіпертензія була вище у жінок з ожирінням в обох групах ($p = 0.024$). Таким чином, ожиріння та ГД підвищує частоту тромбооклюзивного захворювання плода та ПЕ. Дієта з карбогідратними обмеженнями та інсулінотерапія обумовлює покращення у фетоплацентарному кровообігу (ФПК), особливо в жінок з ГД та передгестаційним ЦД [75].

Можливості антенатальних ехографічних моніторингів при ЦД у вагітних для діагностики діабетичної фетопатії та визначення ступеня перинатального ризику доведені також іншими авторами [12, 53,55, 59,281].

Інтервілезний тромбоз (ІВТ) - це плацентарна патологія, яка

перешкоджає фетоплацентарній трансфузії та спричиняє відшарування трофобласту. Роль гіперглікемії в апоптозі трофобласта недостатньо вивчена, а в плацентах від жінок з ЦД підвищується частота випадків IVT [77].

Berceanu C із співавт. (2018) проаналізували морфологічне, гістологічне, імуногістохімічне та ультразвукове дослідження плаценти від матерів з ЦД1 та ГД. Материнська патологія представлена гіпертензією, прееклампсією, ожирінням, при УЗД плацента була потовщена з другого триместру та сягала плацентомегалії в третьому триместрі [79].

Carrasco-Wong I. (2019)] вивчали структуру плаценти у вагітних із ГД, як орган з трофічними, ендокринними та імунологічними функціями. У жінок з ГД плацента відрізняється розмірами, гіперваскуляризацією, великим розгалуженням капілярів у вільозному просторі, підвищенням глікогенових депо. ГД асоціюється зі змінами структури плаценти, зокрема поверхні та об'єму, особливо інтервільозного простору та термінальних спіральних артерій, кількості синцитіотрофобластів, фібриноїдних ділянок та глікогенових депо. Згадані модифікації обумовлюють функціональні зміни в органі та порушення розвитку плода [92,97].

Численні зміни були зареєстровані в плацентах жінок з передгестаційним діабетом: скупченість ворсинок, збільшення кількості незрілих проміжних ворсинок, зменшення щільності кінцевих ворсинок, збільшення розміру термінальних ворсинок, численні синцитіальні вузли, потовщення базальної мембрани в термінальних ворсинках, цитотрофобласт у термінальних ворсинках, зменшення товщини судинно-синцитіальної мембрани, фібриноїд між термінальними ворсинками, фіброз у термінальних і стовбурових ворсинках, фібриноїдний некроз стовбурових і термінальних ворсинок, ворсинки з вигнутим краєм, подовжений трофобластичний шар й потовщення базальної мембрани в незрілих проміжних ворсинках з пухкою ретикулярною строєю, збільшення популяції клітин Хофбауера в незрілих проміжних ворсинках, кальцифікація, хорангіоз, потовщення судин ворсин, тромбоз судин плода, набряк в термінальних і стовбурових ворсинках.

Отримані морфологічні зміни в плацентах від вагітних з ЦД можуть негативно впливати на стан новонародженого [183,184]. Дослідження впливу сімейного анамнезу діабету на плацентарний кровообіг у вагітних продемонстрував, що аномалії материнського судинного постачання плаценти були значно вище в жінок з діабетичним анамнезом ($p < 0,005$) [243].

Метаболічні зміни внутрішньоматкового середовища при ЦД призводять до серцевої дисфункції плода, яка може зберігатися й після народження. Проведена оцінка серцево-судинної адаптації у новонароджених від матерів з ЦД 1 та ЦД2 продемонструвала більш часті шунти плода, високий тиск у легеневій артерії, ранні і передсерцеві швидкості хвиль, кінез и варіабельність серцевого ритму залишалися низькими, швидкості мозкового кровотоку були вище. Материнський ЦД порушував перехідну гемодинаміку у новонароджених, що свідчить про необхідність ранньої кардіологічної і цереброваскулярної оцінки для ідентифікації ризику погіршення метаболічного, серцево-судинного та нервово-психічного розвитку [237]. Малі для гестаційного віку немовлята та немовлята від матерів з ГД піддаються підвищеному ризику захворюваності та смертності, переважно через метаболічні порушення [245].

Зміни в регуляторних Т-клітинах [T reg] у периферичній крові пов'язані з низкою патологій, зокрема з цукровим діабетом. Дослідниками охарактеризована експресія регуляторних Т-клітин у материнській крові, пуповинній крові й плаценті вагітних з ЦД2. Продемонстрована більш висока експресія CD25⁺, Foxp3⁺, CD4⁺CD25⁺, CD4⁺Foxp3⁺ та CD25⁺Foxp3⁺; клітини пуповинної крові показали більш низьку експресію CD25⁺, CD4⁺Foxp3⁺ та CD25⁺Foxp3⁺. У плаценті ворсинчастий шар пропорційний, CD3⁺ та CD25⁺ був нижче, ніж у CD4⁺Foxp3⁺ та CD25⁺Foxp3⁺, а в шарі позаплощинної плаценти були найбільш низькі рівні CD4⁺ і CD25⁺ і найбільш високі пропорції CD4⁺Foxp3⁺. У материнській крові частота CD3⁺CD95⁺ та CD3⁺CD4⁺ Т-клітин, які експресують CD95⁺, була нижче. У

пуповинній крові рівень CD3+ CD95 + також був нижче. Плацентарно-ворсинчастий шар показав меншу кількість CD3+ CD95 + та CD3CD4+ Т-клітин, які експресують CD95+, тоді як кількість клітин, що експресують CD3+CD45RO +, зменшилася в обох плацентарних шарах. Отримані дані свідчать про те, що гіперглікемія змінює фенотип регуляторних Т-клітин та експресію Fas у пам'яті Т-клітин [223].

Вагітність з ГД, підвищенням маси тіла або передгестаційним високим ІМТ пов'язана з акушерськими ускладненнями (макросомія, кесарів розтин, плацентарна дисфункція, плацентомегалія). Також патологію плаценти у жінок з ГД оцінювали з позицій передгестаційного ІМТ (>30 кг/м²) та підвищенням ваги тіла під час вагітності (понад 20 кг). У новонароджених була визначена більш висока маса тіла при народженні (3475 ± 508 г проти 3242 ± 503 г, $p < 0,001$), ВГВП (33,1 проти 13,9%, $p < 0,001$) і тенденція до більшої частоти виконання кесаревого розтину (49,3% проти 40,8%, $p = 0,07$), відповідно. Гістологічні відмінності плаценти залежно від ІМТ не визначено [137,139].

За даними Mando C. та співавт. (2018), ліпотоксичне плацентарне середовище характеризується при материнському ожирінні запаленням та окислювальним стресом. Ці зміни можуть змінити мітохондріальну функцію із надмірною продукцією активних форм кисню, що призводить до дисфункції плаценти та погіршення виходу вагітності. Материнський передгестаційний ІМТ та глікемічний рівень можуть змінювати плацентарні мітохондрії. При вимірюванні мітохондріальної ДНК (мтДНК, ПЦР у режимі реального часу) і морфологію (електронна мікроскопія) у плацентах, отримані дані про зміни в енергетиці плаценти, які можуть впливати на вихід вагітності [185].

При вивченні плацент від жінок з ГД зміни в апоптозі, аутофагії та білках сімейства Bcl-2 у первинних цитотрофобластичних клітинах було виявлено, що порівняно з нормою в жінок з ГД та ВГВП визначена підвищена імунореактивність Ki-67, що пов'язано зі збільшенням Bcl-xL,

зниженням рівня Bax, ATG5, бекліну-1, LC3B-II, p62 и DRAM, змінами анексину V, M30-позитивних клітин та PARP. Визначена різниця в апоптозі та аутофагії між плацентами нормальних вагітних та жінок з ГД з немовлятами ВГВП. Білки сімейства Bcl-2 беруть участь у регуляції цих змін [184,233].

Продемонстрований зв'язок між передгестаційним діабетом, патологією плаценти та ВГВП. Плаценти жінок з ВГВП пов'язані зі значно більшою вагою новонароджених, але з більш низьким відношенням ваги плода до плаценти (f/p). У плаценті жінок з ВГВП була значно більше поширена плацентарна недостатність (f/p 10-й перцентиль) [226].

Доведено, що індукована діабетом активація FoxO3a інгібує аутофагію в ембріональному нейроепітелії та викликає дефекти нервової трубки у плодів від вагітних з ЦД [282].

Висока експресія тіоредоксин-взаємодіючого білка (TXNIP), викликана гіперглікемією, опосередковує підвищення активних форм кисню й дисфункцію мітохондрій при ГД, що погіршує функцію плаценти і є підставою для несприятливого прогнозу перинатального вихода [233].

При дослідженні сфінголіпідів, пов'язаних з розвитком ГД та станом плода, зокрема дослідження цераміду в плацентарній тканині, було виявлено підвищення його кількості у трофобласті плаценти при лікуванні вагітних інсуліном та його активізація корелює з посиленням апоптозу та зниженням мітохондріального дихання трофобласту [147,192]. Отже, ЦД у вагітної спричиняє розвиток ПД, яка зумовлена як морфофункціональними змінами, так і розладами матково-плацентарної перфузії ендотелій-залежного генезу [10,26,44,49].

Як вже раніше відмічалось, проблема ендотеліальної дисфункції та апоптозу як при ЦД, так і при ПД привертала увагу багатьох науковців як в експериментальних, так і клінічних дослідженнях [8,15,73,109]. Але особливості цих процесів залежн від типу діабету та наявності плацентарної дисфункції в доступній літературі нами не знайдено.

Доведено, що циркулюючі еритроцити під впливом окислювального стресу, піддаються ериптозу - запрограмованій загибелі клітин, типовій тільки для еритроцитів [83,119,206]. Про прискорений ериптоз і пошкодження мембран еритроцитів повідомлялося при багатьох захворюваннях, включаючи цукровий діабет [90,215,227,229]. Але ериптоз у вагітних з різними типами ЦД майже не вивчено. Тому визначення особливостей ериптозу й особливостей стану фосфоліпідного прошарку в клітинних мембранах циркулюючих еритроцитів у вагітних з ЦД може бути використано для розроблення новітніх біомаркерів на основі ериптозу для моніторингу ПД, розроблення патогенетичних підходів для її лікування та зниження ускладнень вагітності та пологів.

Водночас вивчення фосфатидилхоліну (ФХ) - основного складника частини мембран еритроцитів, сприяло би впровадженню його результатів у клінічну практику. Дослідження О.В.Стефанова (1988) щодо впливу ліпосомальної терапії на мембранодеструктивні процеси, стали науковим підґрунтям розроблення та впровадження ліпосомального лікарського препарату ліпін. На початку 2000-х років Інститут фармакології та токсикології АМН України разом з компанією “Біолек” розробили препарат ліпін (фосфатидилхолін), та довели його мембранопротекторні, антигіпоксичні та антиоксидантні властивості. Ліпін - це ліофілізований порошок, який легко суспензується у водних розчинах з утворенням ліпосом [39].

У 2011 р. González CR. та співавт. в експериментальному дослідженні було доведено, що ліпін-1 є членом сімейства білків ліпіну, який відіграє важливу роль у регуляції ліпідного метаболізму. Ендогенну роль ліпіну-1 продемонстрував той факт, що мутації ліпіну-1 викликали ліподистрофію та метаболічні порушення. Метою дослідження було оцінити вплив статусу харчування, вагітності, інсуліносенсibiliзаторів та гормонів гіпофіза на рівень мРНК ліпіну-1 у жировій тканині щурів. Експресія гена *Lipin-1* була індукована в умовах гіполептинемії (натщесерце) та резистентності до

лептину (дієта з високим вмістом жирів), тимчасом як вона була знижена через високий рівень циркулюючого лептину (введення лептину, вагітність) та у мишей з дефіцитом лептину. Рівні мРНК *Lipin1* також були знижені у мишей з дефіцитом адипонектину. Рівень мРНК *Lipin1* залежав від віку у самиць щурів, з піком експресії на 25-й день життя і зниженням після цього. Оваріектомія збільшувала експресію *lipin1*, що свідчить про те, що естрогени модулюють *lipin1*. Нарешті, *lipin1* також регулювався гормонами гіпофізу, оскільки його експресія була змінена статусом щитоподібної залози та дефіцитом гормону росту. Авторами були розкриті складні взаємодії між ключовими регуляторами ліпідного обміну, такими як *lipin1*. Вони вважають, що їх дослідження може бути важливим для розроблення нових методів лікування та профілактики ожиріння та пов'язаних з ним розладів, зокрема які виникають під час вагітності [131]

Valdearcos M. та співавт. у 2011 році ліпіни були описані як метаболічні ферменти, які регулюють біосинтез ліпідів, а також сигнальні процеси, контролюючи клітинну концентрацію біоактивних ліпідів, фосфатидної кислоти та діацилгліцеролу. У цій роботі автори вивчали субклітинну локалізацію та роль ліпіну-1 у макрофагах, що походять із моноцитів людини. Людські макрофаги експресують ізоформи α і β ліпіну-1. Експерименти з локалізацією зі специфічними для ліпідних крапель білками, такими як білок адипофілін/пов'язаний з диференціацією жиру/периліпін-2 або TIP47/периліпін-3, показують, що обидва білки локалізуються з ліпіном-1 α в одних і тих самих клітинних структурах. Зниження рівня експресії ліпіну-1 за допомогою технології невеликих інтерферуючих РНК не порушує біосинтез тріацилгліцеролу, але зменшує розмір ліпідних крапель, що утворюються у відповідь на олеїнову кислоту. Відповідно до цих даних, перитонеальні макрофаги тварин, які несуть мутацію в гені *Lpin-1* (тварини *fld*), також виробляють все менше й менші LD у відповідь на олеїнову кислоту. Визначення мас-спектрометрією показують, що жирнокислотний склад тріацилгліцерину в ізольованих ЛД з ліпін-1-дефіцитних клітин відрізняється

від складу контрольних клітин. Крім того, активація фосфоліпази A[2] α цитозольної групи IVA, прозапального ферменту, який також бере участь у біогенезі ліпідних крапель, також порушується в клітинах з дефіцитом ліпін-1. У сукупності ці дані свідчать про те, що ліпін-1 зв'язується з ліпідними краплями та регулює активацію фосфоліпази A[2] α цитозольної групи IVA у макрофагах, що походять із моноцитів людини [272].

У роботі Звягіної Н.Ю. (2021) було доведено, що комбінована корекція дискоординації пологової діяльності з використанням фосфатидилхоліну сприяла збереженню не тільки цілісності тканини плаценти, але і її судинного сектора, що значно знижує інтенсивність гіпоксії плода в пологах [27].

Призначення препарату показано при прееклампсії, дистресі плода. Згідно з проведеними клінічними дослідженнями застосування ліпіну при лікуванні вагітних з прееклампсією знижує інтенсивність перекисного окислення ліпідів, сприяє покращенню загального стану пацієнток, ефективному зниженню артеріального тиску, зменшенню протеїну, набряків, нормалізації діурезу, позитивно впливає на стан плода та новонародженого, зменшує кількість ускладнень та втручань при пологах [39].

Таким чином, наявність ЦД у вагітної є значним фактором ризику розвитку плацентарної дисфункції, підґрунтям якої є порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів, що пов'язано з негативним впливом на плід і численними ускладненнями пологів. Незважаючи на велику кількість наукових досліджень з терапевтичних заходів щодо плацентарної дисфункції у вагітних з цукровим діабетом, кращим методом лікування на сьогодні вважається дострокове пологорозродження.

1.3. Сучасні методи підготовки до пологів та розродження вагітних із цукровим діабетом

Згідно із сучасними літературними даними, на сьогодні недостатньо розроблено тактику ведення пологів у вагітних з ЦД, особливо ускладнених ПД, що потребує оптимізації методів пологорозродження цього контингенту

вагітних та дозволить знизити перинатальну захворюваність та смертність, особливо - інтранатальну, яка становить 18-25% [1,73].

Пологорозродження вагітних з ЦД зазвичай проводиться достроково за допомогою різних методів індукції пологової діяльності [177,186,211,248] після відповідної підготовки шийки матки згідно із сучасними рекомендаціями [11,23,50,280]. Дотепер залишається дискусійним питання про час та метод індукції пологів у вагітних з ПД, зумовленою ЦД, особливо при достроковому розродженні. Не завжди вдається своєчасно підготувати організм вагітної з ЦД до пологів, ураховуючи незрілість шийки матки та недостатньо ефективне використання існуючих методів преіндукції [23,31,84,150].

Згідно з даними ВООЗ індукцію виконують у 20-25% пологів [280]. Розрізняють показання до індукції пологів з боку матері та плода, серед яких ЦД посідає значне місце, зокрема макросомія або підозра на неї може бути самостійним показанням для індукованих пологів [152].

Для проведення ефективної індукції пологів важлива наявність біологічної готовності організму вагітної до пологів, особливо зрілості шийки матки, від чого залежить результат пологозбудження [34,56, 98,288].

За даними літератури, існує багато методів для преіндукції та індукції пологів: застосування простагландинів (ПГ) групи E1 (мізопропол) [198,240] та групи E2 (дінопростон) [62,114], окситоцину [72, 141, 157, 239], естрогенів, кортикостероїдів, релаксину [60], гіалуронідази, касторової олії, мононітрату ізосорбїду, силденефілу [277]. Також використовуються немедикаментозні методи: амніотомія, механічні методи - катетер Фолея [74, 99, 168], балони та ламінарії [117, 118, 236, 260], відшарування плодових оболонок, акупунктура, стимуляція молочних залоз, секс, гомеопатичні засоби, гіпноз [33,34,85,268,279,280]. Останнім часом зустрічаються комбіновані методи для преіндукції та індукції пологів, наприклад поєднання застосування катетера Фолея з простагландинами групи E1 або E2 [99,118,175], поєднання ПГЕ1 та ПГЕ2 [74,132]. Необхідно відзначити, що

при відшаруванні оболонки нижнього полюсу плодового міхура спостерігається підвищений ризик кровотечі й дискомфорту при піхвовому дослідженні. Відносно стимуляції сосків, статевого акту та інших методів преіндукції для рекомендації цих методів доказів недостатньо [31].

В Україні для підготовки шийки матки та пологозбудження використовуються переважно ПГЕ2, механічні методи (катетер Фолея та інші), амніотомія, утеротонічні препарати, зокрема, окситоцин (5 МО) [11, 23, 31, 50].

Щодо застосування ПГЕ1 (мізопропростол), то визначають такі обмеження для його використання: печінкова недостатність, гіпотензія, ішемічні хвороби серця, порушення мозкового кровообігу, епілепсія, захворювання ендокринної системи, у тому числі цукровий діабет. Крім того, мізопропростол зазвичай призводить до гіперстимуляції матки зі змінами ЧСС плода (дистрес) та забарвленої меконієм амніотичної рідини [31]. Також його застосування стримується відсутністю реєстрації низькодозованого мізопропростолу (25 мкг) в Україні [31, 198, 240].

Застосування ПГЕ2 знайшло широке впровадження у світовій акушерській практиці [33,280]. При його використанні у 57% жінок пологи відбуваються протягом наступних 12 годин і в 78% - природнім шляхом. Однак, звертає на себе увагу те, що введення ПГ Е2 супроводжується такими патологічними станами, як патологічний прелімінарний період, ризик гіпертонусу матки, дискоординація пологової діяльності, передчасне відшарування плаценти, дистрес плода [33, 114, 280]. Після введення препарату необхідно відразу розпочати ретельний моніторинг стану матері та плода [31].

ВООЗ [2018] також рекомендує для індукції пологів балонні катетери [Фолея або Атада], використання ламінарій [74, 99, 280]. У США з 2013 р. широко застосовуються балонні катетери, але є повідомлення про ризик інфекційних ускладнень при використанні катетера Фолея, ламінарій і гігроскопічних дилататорів [118, 236, 260]. Серед механічних методів індукції

пологів (катетер Фолея, Атада, балони, ламінарії) найбільш низька ефективність спостерігалася при застосуванні ламінарій; балонний катетер у поєднанні з окситоцином рекомендований при недоступності ПГ Е1 та ПГ Е2 або за наявності протипоказань до їх використання [31,117,168].

Згідно з Кокранівським оглядом, пологодобудження можливо з використанням ПГЕ2, мізопростолу, ізосорбїду мононітрату, міфепристону, естрогенів та акупунктури (28 досліджень, 2616 жінок) [268]. Також використовуються комбіновані методи індукції пологів: балонна дилатація шийки матки та мізопростол; динопростон та мізопростол та інші [280].

Зупиняючись на розродженні жінок з ЦД відомо, що значний відсоток пологорозродження шляхом кесаревого розтину зумовлений відсутністю ефекту від індукції пологів, а саме - при незрілій шийці матки у вагітних з цукровим діабетом частота кесаревого розтину збільшується у 6 разів [157]. Дотепер недостатньо визначено вплив подовженості пологового акту та методу знеболювання на вихід пологів у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою ЦД, стан плода та новонародженого [1,176,214].

На жаль, лікування плацентарної дисфункції у вагітних з цукровим діабетом мало ефективно, тому дострокове пологорозродження вважається кращим методом терапії плацентарної дисфункції у вагітних з ЦД [4]. До найбільш поширених способів індукції пологової діяльності у вагітних з ЦД належать механічні методи, використання окситоцину, простагландинів [101,128,167,193,274,280]. Доведено, що епідуральна анестезія забезпечує знеболювальний ефект та розкриття шийки матки, значно знижуючи кількість оперативного розродження та інтранатальні ускладнення для матері та плода [133,172,179,182,217,250,284,290,291]. Згідно з даними щодо індукції пологів у вагітних жінок з ЦД, отриманих із систематичного огляду, на жаль, знайдено тільки одне дослідження 200 вагітних з ЦД, компенсованим застосуванням інсуліну. Зроблений висновок про єдиний пріоритетний результат, а саме кесарів розтин, але неточний і статистично незначний [ВШ 0,81; ДІ 0,52-1,26]. Також рекомендація, що ГД є єдиною патологією, при якій

індукція пологів до 41-го тижня не рекомендується, має докази вкрай низької якості та недостовірну рекомендацію. Індукція пологів при макросомії, що нерідко зустрічається при ЦД, потребує виконання УЗД перед пологами, а кращий варіант - інтранатальне УЗД [30,221]. При підтвердженій макросомії індукція пологів може знизити ймовірність перелому ключиці, обумовленого дистocieєю плечиків [194,251].

Для отримання позитивних результатів індукції пологів дуже важлива наявність зрілості шийки матки, тому що при незрілій шийці матки ефективність індукції пологів вкрай низька і закінчується зазвичай кесаревим розтином [43]. Своєю чергою, при достроковому розродженні вагітних з ЦД шийка матки зазвичай незріла [56,234,276,287]. Тому пошук ефективних патогенетичних методів підготовки до пологів та оптимізація розродження вагітних з ПД, обумовленою ЦД, є актуальним завданням сучасного акушерства. Вирішення згаданих питань буде сприяти подальшому зниженню ускладнень у матері, плода та новонародженого, зменшенню частоти кесаревого розтину, покращенню віддалених результатів розвитку дітей.

Таким чином, наукові дослідження, спрямовані на розроблення патогенетичних підходів до оптимального пологорозродження у вагітних з плацентарною дисфункцією, зумовленою цукровим діабетом, із застосуванням сучасних стандартів, які ґрунтуються на нових технологіях і принципах доказової медицини, залишаються актуальним завданням сучасного акушерства.

Матеріали, представлені в цьому розділі дисертації, відображені у таких наукових статтях:

1. Тертишнік ДЮ, Лазуренко ВВ. Ведення вагітності та пологів у жінок з цукровим діабетом в сучасних умовах. Вісник морської медицини. 2020; 2(87):55-63.

Розділ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**2.1. Загальна характеристика обстежених вагітних**

Для досягнення мети та вирішення встановлених завдань було проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 137 жінок, в яких пологи відбулися у 2019-2021 роках у Харківському регіональному перинатальному центрі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» (база кафедри акушерства і гінекології №2 Харківського національного медичного університету МОЗ України). Основну групу склали 107 (78,1 %) вагітних з різними формами цукрового діабету (ЦД), з яких у 75 (70,1%) жінок під час спостереження за вагітністю був встановлений діагноз: гестаційний діабет, 32 (29,9%) вагітні мали передгестаційний діабет (ПГД) (цукровий діабет 1-го типу). 30 (21,9%) вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та пологів без ознак акушерської та екстрагенітальної патології були виокремлені в контрольну групу.

Клініко-лабораторне обстеження вагітних проведено згідно з Наказами МОЗ України №582 від 15.12.2003 р. та № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», з такими змінами та доповненнями, затвердженими Наказами МОЗ України №624 від 03.11.2008 р., №900 від 27.12.2006 р., №977 від 27.12.2011 р., №310 від 08.05.2014 р. з урахуванням Наказів № 1021 від 29.12.2014 р. «Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих» та №1118 від 21.12.2012 р. «Цукровий діабет 2 типу». Відповідно до МКХ-10 ЦД під час вагітності класифікується так: клас XV. Вагітність, пологи, післяпологовий період. O24 Цукровий діабет при вагітності. O24.0-4 Передуючий цукровий діабет, інсулінозалежний, інсулінонезалежний, пов'язаний з порушенням харчування, неуточнений, виникаючий в період вагітності (гестаційний); O24.9 - ЦД при вагітності, неуточнений.

Вік обстежених вагітних коливався від 18 до 47 років, розподіл за віком подано в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл жінок за віком

Вікова група	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
До 20 років	ПГД (n=32)	2 (6,3%)	1,7-20,2	$\chi^2_{1-2}=0,80$	$p_{1-2}=0,37$
	ГД (n=75)	2 (2,7%)	0,7-9,2	$\chi^2_{1-3}=1,94$	$p_{1-3}=0,16$
	Контроль (n=30)	0	-	$\chi^2_{2-3}=0,82$	$p_{2-3}=0,37$
20-25 років	ПГД (n=32)	10 (31,3%)	17,9-48,6	$\chi^2_{1-2}=9,53$	$p_{1-2}=0,003$
	ГД (n=75)	6 (8%)	3,7-16,4	$\chi^2_{1-3}=1,02$	$p_{1-3}=0,31$
	Контроль (n=30)	6 (20%)	9,5-37,3	$\chi^2_{2-3}=3,05$	$p_{2-3}=0,08$
26-30 років	ПГД (n=32)	8 (25%)	13,3-42,1	$\chi^2_{1-2}=0,17$	$p_{1-2}=0,68$
	ГД (n=75)	16 (21,3%)	13,6-31,9	$\chi^2_{1-3}=0,99$	$p_{1-3}=0,32$
	Контроль (n=30)	11 (36,7%)	21,9-54,5	$\chi^2_{2-3}=2,64$	$p_{2-3}=0,11$
31-35 років	ПГД (n=32)	12 (37,4%)	22,9-54,8	$\chi^2_{1-2}<0,001$	$p_{1-2}=0,99$
	ГД (n=75)	28 (37,3%)	27,3-48,7	$\chi^2_{1-3}=0,12$	$p_{1-3}=0,73$
	Контроль (n=30)	10 (33,3%)	16,7-47,9	$\chi^2_{2-3}=0,15$	$p_{2-3}=0,17$
36-40 років	ПГД (n=32)	0	-	$\chi^2_{1-2}=8,03$	$p_{1-2}=0,005$
	ГД (n=75)	16 (21,3%)	13,6-31,9	$\chi^2_{1-3}=3,36$	$p_{1-3}=0,07$
	Контроль (n=30)	3 (10%)	3,5-25,6	$\chi^2_{2-3}=1,86$	$p_{2-3}=0,17$
Понад 40 років	ПГД (n=32)	0	-	$\chi^2_{1-2}=3,20$	$p_{1-2}=0,07$
	ГД (n=75)	7 (9,4%)	4,6-18,0	$\chi^2_{1-3}=\text{NaN}$	$p_{1-3}=1,0$
	Контроль (n=30)	0	-	$\chi^2_{2-3}=3,00$	$p_{2-3}=0,08$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп.

Виходячи з таблиці 2.1 щодо розподілу за віком, то можна відзначити, що переважна більшість – 51 (68%) жінка з ГД були у віці старше 30 років, з яких 7 (9,3%) були старше 40 років. Середній вік вагітних з ГД дорівнював $32,8 \pm 4,5$ року. У групі вагітних з ПГД навпаки, більшість перебувала у віці до 30 років – 20 (62,5%), середній вік становив $27,4 \pm 4,8$ року. У контрольній групі у 27 (90%) вагітних вік коливався у межах 20-35 років, середній вік — $30,0 \pm 3,6$ року. Хоча вік жінок, які народжують, у сучасних умовах збільшився і перевищує 30 років, звертає на себе увагу більш молодший вік жінок з ПГД, що може бути обумовлено наявністю тяжкої екстрагенітальної патології.

Залежно від місця проживання (сільська місцевість або місто) вагітні

розподілялись так: у місті проживало 25 (33,3 %) жінок основної групи і 19 (63,3 %) - контрольної групи; у селищі - 76,7 % вагітних з діабетом, з них 100% вагітних з передгестаційним діабетом (табл. 2.2). Переважання жительок села серед вагітних з діабетом може бути зумовлене зоною обслуговування Харківського регіонального перинатального центру, який знаходиться у складі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», робота якого спрямована на надання допомоги вагітним з екстрагенітальною патологією жителям Харківської області. Працевлаштованими були 40 (53,3%) вагітних з ГД, 8 (25%) з ПГД та 15 (50%) жінок контрольної групи (табл.2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл жінок за місцем проживання та працевлаштуванням

Прожи-вання	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Місто	ПГД (n=32)	0	-	$\chi^2_{1-2}=13,94$	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,005
	ГД (n=75)	25 (33,3%)	23,7-44,6	$\chi^2_{1-3}=29,2$	
	Контроль (n=30)	19 (63,3%)	45,5-78,1	$\chi^2_{2-3}=7,92$	
Селище	ПГД (n=32)	32 (100%)	89,3-100,0	$\chi^2_{1-2}=13,92$	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,005
	ГД (n=75)	50(66,7%)	55,4-76,3	$\chi^2_{1-3}=29,22$	
	Контроль n=30)	11(36,7%)	21,9-54,5	$\chi^2_{2-3}=7,92$	
Праце-влаштовані	ПГД (n=32)	8 (25,0%)	13,3-42,1	$\chi^2_{1-2}=7,28$	p₁₋₂=0,007 p₁₋₃=0,04 p₂₋₃=0,76
	ГД (n=75)	40 (53,3%)	42,2-64,2	$\chi^2_{1-3}=4,15$	
	Контроль (n=30)	15 (50%)	33,2-66,9	$\chi^2_{2-3}=0,10$	
Домо-господарки	ПГД (n=32)	24(75%)	57,9-86,8	$\chi^2_{1-2}=7,28$	p₁₋₂=0,007 p₁₋₃=0,04 p₂₋₃=0,76
	ГД (n=75)	35 (46,7%)	35,8-57,8	$\chi^2_{1-3}=4,15$	
	Контроль (n=30)	15(50%)	33,2-66,9	$\chi^2_{2-3}=0,09$	

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп.

Як демонструє табл. 2.2, майже половина жінок з ГД (46,7%) та контрольної групи були домогосподарками, що може бути зумовлено соціально-економічною ситуацією в Україні. Своєю чергою, вагітні з передгестаційним діабетом (75%) не працювали, переважно через наявність інвалідності.

Матеріально-побутові умови в усіх обстежених вагітних були задовільними, професійні шкідливості були відсутні.

Таким чином, встановлено, що за віковим та соціальним станом, місцем

проживання, матеріально-побутовими умовами обстежені вагітні вірогідно не відрізнялись. Розподіл за групою крові та резус фактором обстежених вагітних представлено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл за групами крові і Rh-фактором у жінок обстежених груп

Групи крові і Rh-фактор	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
0 (I)	ПГД (n=32)	10 (31,2%)	17,9-48,6	$\chi^2_{1-2}=2,98$	$p_{1-2}=0,09$
	ГД (n=75)	37 (49,3%)	38,3-60,4	$\chi^2_{1-3}=5,17$	$p_{1-3}=0,02$
	Контроль (n=30)	18 (60%)	42,3-75,4	$\chi^2_{2-3}=0,98$	$p_{2-3}=0,32$
A (II)	ПГД (n=32)	13 (40,6%)	25,5-57,7	$\chi^2_{1-2}=2,50$	$p_{1-2}=0,11$
	ГД (n=75)	19 (25,3%)	16,9-36,2	$\chi^2_{1-3}=2,12$	$p_{1-3}=0,15$
	Контроль (n=30)	7 (23,3%)	11,8-40,9	$\chi^2_{2-3}=0,05$	$p_{2-3}=0,83$
B (III)	ПГД (n=32)	6 (18,85%)	8,9-35,3	$\chi^2_{1-2}=0,28$	$p_{1-2}=0,60$
	ГД (n=75)	11 (14,7%)	8,4-24,4	$\chi^2_{1-3}=0,34$	$p_{1-3}=0,56$
	Контроль (n=30)	4 (13,3%)	5,3-29,7	$\chi^2_{2-3}=0,03$	$p_{2-3}=0,86$
AB (IV)	ПГД (n=32)	3 (9,4%)*	3,2-24,2	$\chi^2_{1-2}=0,04$	$p_{1-2}=0,84$
	ГД (n=75)	8 (10,7%)*	5,5-19,7	$\chi^2_{1-3}=0,94$	$p_{1-3}=0,33$
	Контроль (n=30)	1 (3,3%)	0,5-16,7	$\chi^2_{2-3}=1,47$	$p_{2-3}=0,23$
Rh (+)	ПГД (n=32)	25 (78,1%)	61,3-88,9	$\chi^2_{1-2}=0,06$	$p_{1-2}=0,81$
	ГД (n=75)	57 (76%)	65,2-84,3	$\chi^2_{1-3}=1,61$	$p_{1-3}=0,20$
	Контроль (n=30)	27 (90%)	74,4-96,5	$\chi^2_{2-3}=2,63$	$p_{2-3}=0,11$
Rh (-)	ПГД (n=32)	7 (21,9%)*	11,0-38,8	$\chi^2_{1-2}=0,06$	$p_{1-2}=0,81$
	ГД (n=75)	18 (24%)*	15,8-34,8	$\chi^2_{1-3}=1,61$	$p_{1-3}=0,20$
	Контроль (n=30)	3 (10%)	3,5-25,6	$\chi^2_{2-3}=2,63$	$p_{2-3}=0,11$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп.

Звертала на себе увагу більш часта зустрічальність серед вагітних з ГД 0(1) групи крові, група крові А(II) майже вдвічі частіше відмічалася у вагітних з ПГД. Негативний резус відмічався в 2-2,5 раза частіше у вагітних з ЦД порівняно з контрольною групою.

З анамнезу обстежених вагітних було встановлено, що у більшості випадків початок менструальної функції у 85 (79,5%) жінок основної групи належить до віку 12–15 років. До 12 років менструації почались у 16 вагітних (14,9%), у 16 років і більше — у 6 пацієток (5,6%). У контрольній групі переважна більшість пацієток – 28 (93,3 %) мала менархе в 12–15 років.

Близько половини жінок основної групи - 52 (48,6%) розпочали статеве життя до 18 років, у віці від 18 і більше - 55 (51,4 %) пацієнток. У контрольній групі відповідно - 9 (30 %) та 21 (70 %). У жінок із ЦД відмічалися більш ранні статеві стосунки.

У зареєстрованому шлюбі перебували 80 (74,8%) вагітних, з них - 50 (62,5%) в першому і 10 (12,5%) - у повторному шлюбі. Шлюб не було зареєстровано в 20 (25,0 %) жінок. У контрольній групі досліджувані показники становили відповідно 27 (90%) і 3 (10%).

У жінок обстежених груп в анамнезі були вказівки на різні інфекційні та екстрагенітальні захворювання, оперативні втручання. Практично у всіх вагітних основної і контрольної груп, а також групи порівняння, в анамнезі відмічалися дитячі інфекції, гострі респіраторні захворювання, які зустрічалися переважно в основній групі. Аналізуючи екстрагенітальну патологію у досліджуваних вагітних необхідно зазначити, що найчастіше відзначали захворювання щитоподібної залози - 23 (30,7%) та 14 (43,8%) вагітних (відповідно у групах ГД та ПГД), які були представлені автоімунним тиреоїдитом, дифузним зобом I-II ст. На гіпертонічну хворобу страждали 24 (32%) та 4 (12,5%) вагітних, відповідно в жінок з ГД та ПГД. Ожиріння відзначено у 21 (28%) жінки з ГД та 13 (40,6%) вагітних з ПГД. Захворювання серця, відповідно за групами, у 17 (22,7%) та 8 (25%), сечовидільної системи – у 12 (16%) та 8 (25%). Варикоз нижніх кінцівок, тромбофілію та мікроаденому гіпофізу відзначили 3 (4%), 1 (1,3%) та ще 1 (1,3%) жінки групи ГД (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Екстрагенітальні захворювання вагітних з ЦД

Екстрагенітальна патологія	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Захворювання щитоподібної залози	ПГД (n=32)	14 (43,8%)	28,2-60,7	$\chi^2_{1-2}=1,69$	$p_{1-2}=0,19$
	ГД (n=75)	23 (30,7%)	21,4-41,8		
Гіпертонічна хвороба	ПГД (n=32)	4 (12,5%)	4,9-28,1	$\chi^2_{1-2}=4,41$	$p_{1-2}=0,04$
	ГД (n=75)	24 (32%)	22,5-43,2		
Ожиріння	ПГД (n=32)	13 (40,6%)	25,5-57,7	$\chi^2_{1-2}=1,65$	$p_{1-2}=0,2$
	ГД (n=75)	21 (28%)	19,1-39,0		
Захворювання серця	ПГД (n=32)	4 (25%)	4,9-28,1	$\chi^2_{1-2}=1,47$	$p_{1-2}=0,23$
	ГД (n=75)	17 (22,7%)	14,7-33,3		
Захворювання сечовидільної системи	ПГД (n=32)	4 (25%)	4,9-28,1	$\chi^2_{1-2}=0,21$	$p_{1-2}=0,64$
	ГД (n=75)	12 (16%)	9,4-25,9		
Захворювання нервової системи	ПГД (n=32)	2 (12,5%)	1,7-20,2	$\chi^2_{1-2}=0,04$	$p_{1-2}=0,85$
	ГД (n=75)	4 (5,3%)	2,1-12,9		
Варикозне розширення вен	ПГД (n=32)	0	-	$\chi^2_{1-2}=1,32$	$p_{1-2}=0,25$
	ГД (n=75)	3 (4%)	1,4-11,1		
Тромбофілія	ПГД (n=32)	0	-	$\chi^2_{1-2}=0,43$	$p_{1-2}=0,51$
	ГД (n=75)	1 (1,3%)	0,2-7,2		
Мікроаденома гіпофізу	ПГД (n=32)	0	-	$\chi^2_{1-2}=0,43$	$p_{1-2}=0,51$
	ГД (n=75)	1 (1,3%)	0,2-7,2		

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп.

Таким чином, у вагітних з ЦД серед екстрагенітальної патології переважає патологія ендокринної системи, а саме захворювання щитоподібної залози та ожиріння, а також гіпертонічна хвороба ($\chi^2_{1-2}=4,41$; $p_{1-2}=0,04$).

Варто зазначити, що у 20 (62,5%) вагітних з ПГД була інвалідність, яка виникла через ускладнення діабету. Анемію слабкого ступеня визначили у 19 (25,3%) та 8 (25%) жінок відповідно при ГД та ПГД. Крім цього, у жінок була виявлена ангіопатія очей, яка достовірно частіше діагностувалася в жінок з ПГД+ПД, ніж тільки з ГД: 6 (25,3%) проти 24 (75%) випадків ($\chi^2_{1-2}=49,9$; $p_{1-2} < 0,001$) та ангіопатія кінцівок – 1 (1,3%) та 24 (75%) відповідно ($\chi^2_{1-2}=67,9$; p_{1-2}

$p < 0,001$), енцефалопатія – у 1 (1,3%) та 12 (37,5%) ($\chi^2_{1-2}=27,5$; $p_{1-2} < 0,001$), кардіопатія - у 2 (2,7%) та 10 (31,3%) ($\chi^2_{1-2}=18,4$; $p_{1-2} < 0,001$), нефропатія - у 2 (2,7%) та 22 (68,8%) ($\chi^2_{1-2}=56,3$; $p_{1-2} < 0,001$) (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Ускладнення ЦД у вагітних жінок

Ускладнення ЦД	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Плацентарна дисфункція	ПГД (n=32)	32 (100%)	89,3-100,0	$\chi^2_{1-2}=17,8$	$p_{1-2} < 0,001$
	ГД (n=75)	45 (60%)	48,7-70,3		
Діабетична фетопатія	ПГД (n=32)	7 (21,8%)	11,0-38,8	$\chi^2_{1-2}=0,15$	$p_{1-2}=0,70$
	ГД (n=75)	14 (18,7%)	11,5-28,9		
Преєклампсія	ПГД (n=32)	2(6,3%)	1,7-20,1	$\chi^2_{1-2}=0,09$	$p_{1-2}=0,75$
	ГД (n=75)	6 (8%)	3,7-16,4		
Анемія вагітних	ПГД (n=32)	8 (25%)	13,3-42,1	$\chi^2_{1-2}=0,001$	$p_{1-2}=0,97$
	ГД (n=75)	19 (25,3%)	16,9-36,2		
Ангіопатія очей	ПГД (n=32)	24 (75%)	57,9-86,8	$\chi^2_{1-2}=49,9$	$p_{1-2} < 0,001$
	ГД (n=75)	6 (8%)	3,7-16,4		
Ангіопатія кінцівок	ПГД (n=32)	24 (75%)	57,9-86,8	$\chi^2_{1-2}=67,9$	$p_{1-2} < 0,001$
	ГД (n=75)	1 (1,3%)	0,2-7,2		
Енцефалопатія	ПГД (n=32)	12 (37,5%)	22,9-54,8	$\chi^2_{1-2}=27,5$	$p_{1-2} < 0,001$
	ГД (n=75)	1 (1,3%)	0,2-7,2		
Кардіопатія	ПГД (n=32)	10 (31,3%)	17,9-48,6	$\chi^2_{1-2}=18,4$	$p_{1-2} < 0,001$
	ГД (n=75)	2 (2,7%)	0,7-9,2		
Нефропатія	ПГД (n=32)	22 (68,8%)	51,4-82,1	$\chi^2_{1-2}=56,3$	$p_{1-2} < 0,001$
	ГД (n=75)	2 (2,7%)	0,7-9,2		

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп.

Наявність гестаційного діабету спричинила плацентарну дисфункцію у 45 (60%) вагітних, а цукровий діабет 1-го типу - у 32 (100%). Діабетична фетопатія діагностована у 14 (18,7%) при ГД та у 14 (43,6%) - при ПГД.

Вивчення гінекологічного анамнезу показало, що запальні захворювання жіночих статевих органів спостерігалися у 43 (40,2 %) жінок

основної групи, особливо у жінок з ПГД, у вигляді кольпіту - 30 (69,8%), зокрема бактеріальний вагіноз - у 13 (30,2)%, кандидоз - у 17 (39,5%), трихомоніаз - у 3 (6,9%). Операції з приводу позаматкової вагітності виконано у 3 (2,8%) жінок, кіст яєчників - у 4 (3,7%), апоплексії яєчника - у 2 (1,8%) хворих. Також в основній групі відмічалися незакінчена трансформація епітелію шийки матки, яка мала місце у 22 (20,1%), гіперполіменорея - у 16 (14,9%), ендометріоз - у 11 (10,3%). У контрольній групі гінекологічної патології не визначено. Таким чином, найбільша кількість гінекологічної патології, переважно запального характеру нижнього поверху статевих органів була виявлена в жінок з ПГД.

Звертаючи увагу на паритет обстежених жінок, необхідно відзначити, що для подальшого ефективного порівняння результатів підготовки до пологів та оптимізації розродження всі обстежені жінки були першороділлями, що пов'язано з різними станами шийки матки у першороділь та повторнороділь, що може впливати на результати дослідження. У 15 (14,1%) жінок основної групи попередня вагітність закінчилась штучним абортom, у 2 (1,9%) – самовільним. У контрольній групі штучним абортom попередня вагітність закінчилась у 3 (10%).

Таким чином, серед пацієнток з ЦД порівняно з контрольною групою переважали повторновагітні першороділлі з обтяженим соматичним анамнезом та ускладненою акушерською патологією.

2.2. Методи дослідження

Дослідження виконано на базі кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету (ХНМУ) – у Харківському регіональному перинатальному центрі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня».

У роботі використано комплексний підхід із застосуванням сучасних методів обстеження, який дозволяє оцінити систему мати-плацента-плід. Проведені дослідження спрямовані на оптимізацію пологорозродження

вагітних з ЦД, обтяжених ПД, з урахуванням особливостей загального, акушерсько-гінекологічного анамнезу, перебігу вагітності та пологів, поліпшення ранньої діагностики ПД та вибору раціональної акушерської тактики для підготовки та проведення пологів.

Науково-методичний підхід передбачав проведення дослідження у два етапи. На першому етапі проведено ретроспективний аналіз медичної документації, зокрема, історії пологів і обмінні карти 128 вагітних з ЦД для встановлення частоти, характеру й вираженості плацентарної дисфункції від типу ЦД, наявності іншої акушерської та екстрагенітальної патології, методів лікування, перебігу й ускладнень вагітності та пологів, способів розродження, стану плода та новонародженого у жінок з різними формами цукрового діабету.

На другому етапі проведено клініко-лабораторне обстеження 107 вагітних з цукровим діабетом, серед яких у 75 був гестаційний діабет, а у 32 – передгестаційний ЦД (ПГД). У 77 (71,9%) вагітних було діагностовано плацентарну дисфункцію, (45 жінок з ГД та 32 з ПГД). 30 (28,1%) вагітних з цукровим діабетом, які не мали плацентарної дисфункції, належали до групи порівняння. 30 практично здорових вагітних жінок становили контрольну групу. Розподіл обстежених за клінічними групами поданий на рис. 2.1.

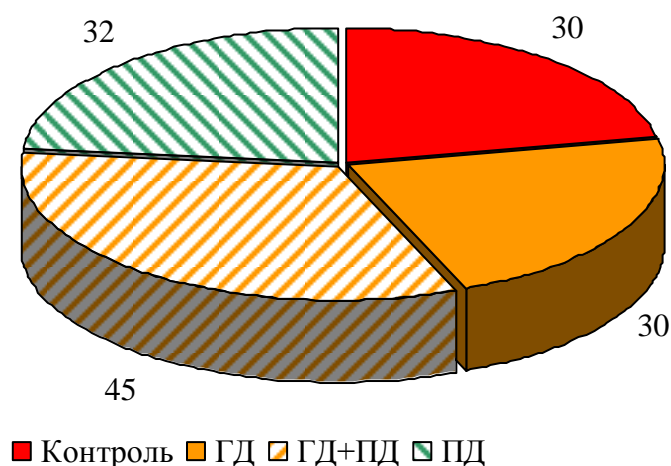


Рис.2.1. Розподіл обстежених за клінічними групами.

Залежно від метода підготовки до пологів та пологозбудження обстежені вагітні (107 жінок) були розподілені на 2 підгрупи: група А - 51 (47,7%) жінка, яким підготовка до пологозбудження проведена традиційним методом з використанням введення гелю ПГЕ2 (динопростон) інтравагінально); група В - 56 (52,3%) вагітних, яким преіндукцію проводили запропонованим комплексним методом інтравагінального введення ПГЕ2 у сполученні з в/в введенням фосфатидилхоліну (ФХ). Розподіл вагітних представлений в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Способи підготовки до пологів, використані в обстежених вагітних

Спосіб преіндукції	Перша група (ПГД+ПД) n=32	Друга група (ГД+ПД) n=45	Третя група (ГД) n=30	Усього n=107
Динопростон ПГЕ2	Підгрупа 1А 16 (50%)	Підгрупа 2А 20 (44,4%)	Підгрупа 3А 15 (33,3%)	51 (47,7%)
Запропонований метод (ПГЕ2+ФХ)	Підгрупа 1В 16 (50%)	Підгрупа 2В 25 (55,6%)	Підгрупа 3В 15 (33,3%)	56 (52,3%)

Необхідно відзначити, що розподіл вагітних основної групи за методами преіндукції був репрезентативним, але однорідним з майже однаковою кількістю вагітних з екстрагенітальною патологією (ПГД, ускладнений ПД) із застосуванням визначеного способу преіндукції.

Показанням до преіндукції були незріла або недостатньо зріла шийка матки при доношеній вагітності в жінок з ГД за наявності плацентарної дисфункції або ускладнень ЦД, що потребували дострокового розродження. Рішення про необхідність підготовки шийки матки до пологів та подальшої індукції пологової діяльності приймалося згідно з клінічними протоколами, рекомендаціями ВООЗ та Наказами МОЗ України [31,220, 280].

Критеріями виключення з групи підготовки до пологів були тяжка форма ЦД, неефективність інтенсивної терапії на тлі прогресування клінічної симптоматики, наявність рубця на матці після кесаревого розтину та відмова

від вагінальних пологів, гігантські розміри плода, ознаки декомпенсованої плацентарної дисфункції.

Індукція пологів проводилася за відсутності пологової діяльності протягом 18-24 годин після проведення преіндукції та включала ранню амніотомію, в/в введення 2,5 МО окситоцину та проведення епідуральної анестезії з початком регулярних перейм (Тертишник ДЮ, Лазуренко ВВ, Борзенко ІБ, Овчаренко ОБ, Лященко ОА, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб індукції пологової діяльності у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Патент України на корисну модель №144855. 2020 Жовт 26.).

Обстеження вагітних включало виявлення гормональних змін, порушень вмісту біологічно активних речовин, ендотеліальних маркерів та маркерів ериптозу, УЗД та доплерометричних досліджень, КТГ у вагітних з цукровим діабетом для визначення плацентарної дисфункції, діабетичної фетопатії, цервіко- та еластографії для визначення стану шийки матки, УЗД в пологах для встановлення ознак клінічно вузького тазу, оцінка новонародженого за шкалою Апгар та визначення КЛС крові новонародженого. У дослідженні проведено порівняльну характеристику ПД залежно від типу ЦД, розроблено комплексний метод підготовки до пологів з урахуванням індивідуальних особливостей на підставі статистичної обробки результатів, аналізу отриманих даних, обґрунтування висновків, розроблення та впровадження практичних рекомендацій.

Роботу було проведено відповідно до діючого в Україні законодавства, закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, принципів ICH GCP (2008 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики», зі змінами і доповненнями.

Для вирішення поставлених завдань на першому етапі використані

обмінні карти з жіночих консультацій, історії пологів, історії новонароджених від матерів з цукровим діабетом, для проведення ретроспективного аналізу.

Для проспективного дослідження розроблено спеціальну карту обстеження, у якій, крім паспортних даних, паритету, сімейного стану, освіти, умов праці, вносили дані про прибавку маси тіла за період вагітності, перенесені соматичні захворювання, особливості менструальної функції, акушерсько-гінекологічний анамнез. Оцінку стану матері визначали за допомогою опитування, визначення скарг, клініко-лабораторного обстеження, клінічного аналізу крові, гемостазіограми, глюкози крові. Також проводили пальпацію живота, оцінювали розміри, висоту стояння дна матки, окружність живота, тонуусу матки, положення та передлежання плода, вимірювання розмірів тазу. Проводили розрахунок терміну вагітності за датою останньої менструації, за даними УЗД, перших рухів плода, за датою зачаття. Вагінальне дослідження проводили для визначення стану шийки матки за шкалою Бішоп з оцінкою за кількістю балів, виконувалося бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження статевих шляхів.

Наявність ПД і ступінь тяжкості діагностували на підставі *ультразвукового дослідження фетоплацентарного комплексу*, доплерометричного дослідження маткових артерій, артерій пуповини, СМА. Динамічне спостереження за станом внутрішньоутробного плода, локалізацією, структурою, розмірами плаценти, станом навколоплідних вод, розмірів шийки матки, еластографії, просування голівки під час пологів проводили за допомогою ультразвукового сканування на апараті HDI 4000 Phillips, США.

Під час *фетометрії* визначали окружність живота (ОЖ), біпаріетальний розмір голівки (БПР), окружність голівки (ОГ), довжину стегна (ДС). Отримані результати зіставляли з належними значеннями й обчислювали передбачувану масу тіла плода, наявність діабетичної фетопатії.

Допплерометричне дослідження маткових артерій проводили при поперечному скануванні в нижньоматковому сегменті, судин пуповини – у

відносній близькості до пуповидного кільця. Вимірювали криві швидкостей кровоплину, обчислюючи такі показники судинного опору: пульсаційний індекс (PI), індекс резистентності (RI) та систоло-діастолічне відношення (СДВ), що представляє собою відношення максимальної систолічної швидкості до мінімальної діастолічної швидкості руху крові в судинах.

Адаптаційні можливості плода та його стан оцінювали за даними *кардіотографії* (КТГ) після 30 тижнів вагітності, також КТГ використовували безперервно під час пологів. Зовнішня кардіотокографія в пологах проводилася за допомогою фетального монітору Avalon FM30, що забезпечує інтегрований моніторинг частоти пульсу, артеріального тиску матері, а також моніторинг ЧСС плода, скорочувальної активності матки й рухової активності плода.

Спостереження за жінкою в пологовій залі включало ведення *партограми*, знеболювання пологів за показаннями та проінформованої згоди вагітної. Ведення партограми відображало динаміку пологового процесу, також урахувався загальний стан породіллі (артеріальний тиск, ЧСС, температура тіла), наявність навколоплідних вод, медикаменти, що вводяться. Обов'язкові вагінальні дослідження проводили з початком пологової діяльності; при відходженні навколоплідних вод; перед проведенням знеболення.

З метою визначення готовності шийки матки до пологів, визначали її стан за шкалою Бішопа [82], шийка матки вважалася зрілою (більше 6 балів), недостатньо зрілою (3-5 бали), незрілою (0-2 бали).

Також усім жінкам проводилася ультразвукова *цервікометрія* (вимірювання довжини шийки матки) та *соноеластографія* за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження на апараті HDI 4000 (Philips Ultrasound, USA) датчиком із частотою 6МГц. При проведенні еластографії жінка знаходилася в положенні дорсальної літотомії, сечовий міхур був спорожнений. Вагінальний датчик введений в переднє склепіння піхви для отримання зображення сагітального зрізу шийки матки з візуалізацією

ехогенного ендоцервіксу повздовж всього цервікального каналу. Датчик використовувався для створення циклу з 4-5 незначних компресій-декомпресій, як легкий тремор, кожна з котрих триває 1 секунду. При кожній компресії датчик просувався в тканини шийки матки на 1 см. При виконанні соноеластографії щільні тканини зсувалися єдиним блоком після компресії датчиком. На відміну від них, м'які тканини стискалися як губка при цьому тканини, ближчі до датчика, стискалися більшою мірою порівняно з тканинами, розташованими далі. Також при натисканні на шийку матки за допомогою вагінального датчика було отримано кольорове зображення еластограми, на якій щільні тканини зображені синім кольором, а м'які — зеленим кольором.

Еластографічне дослідження дозволяло визначати еластотип та обчислювати коефіцієнт жорсткості: 1-й еластотип — однотонне забарвлення, картування зеленим кольором, характеризує тканини як еластичні; 2-й еластотип має мозаїчне забарвлення зеленим та синім кольором, також характеризує як еластичний; 3-й еластотип має подвійне забарвлення, синій колір - у центральній частині та зелений - на периферії, характеризує тканину як еластичну із зонами ущільнення; 4-й еластотип — однорідне забарвлення блакитним кольором, характеризує як щільний [28].

Швидкість розкриття шийки матки оцінювали шляхом внутрішнього акушерського дослідження та цервікометрії за допомогою трансвагінального УЗД, яке також визначало вставлення голівки плоду та її просування через тазове кільце.

Положення голівки плоду відносно площин таза та лобкового симфізу в пологах оцінювали згідно з рекомендаціями Міжнародного Товариства Ультразвуку в Акушерстві та Гінекології ISUOG. Вимірювали кут прогресії (AoP) для оцінювання висоти стояння голівки плоду та якості її просування родовими шляхами за допомогою транслабіального УЗД [29].

Гормональне обстеження включало визначення інсуліну (I), прогестерону (II), естрадіолу з використанням комерційних лабораторних

наборів для імуноферментного аналізу виробництва «BIOMEDICA» (Німеччина). Визначення рівня ендogenous окситоцину проводили з використанням тест набору для імуноферментного аналізу фірми BSM Diagnostic. Визначення концентрації простагландину F2 α (ПГF2 α) ґрунтується на конкурентному імуноферментному аналізі. У наборі використовували поліклональні антитіла до ПГF2 α для конкурентного зв'язування ПГF2 α , наявного в зразках або кон'югованого з молекулою лужної фосфатази, з якою ПГF2 α ковалентно пов'язаний. Після одночасної інкубації при кімнатній температурі надлишки реагентів видаляли при промиванні й додавали субстрат. Після недовгої інкубації ензиматична реакція припинялась і розвинене жовте забарвлення вимірювали за допомогою мікропланшетного рідера 405 нм. Інтенсивність жовтого забарвлення, що розвинулось, обернено пропорційне кількості ПГF2 α , наявного в зразках або стандартах. Отриману оптичну щільність використовували для обчислення концентрації ПГF2 α .

Для визначення маркерів ендотеліальної дисфункції (*судино-ендотеліальний фактор росту - СЕФР, ендотелін-1 - ET-1, ендотеліальна синтаза (eNOS)*) в сироватці крові визначались імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи фірми «ELISA Kit» (США). Аналіз проводився так: після додавання стандартного робочого розчину до перших двох лунок додавали зразки в інші лунки (по 100 мкл для кожної лунки), накривали герметиком, наданим у комплекті, інкубували протягом 90 хв при 37°C, після чого прибирали рідину з кожної лунки. Одразу додавали 100 мкл антитіла для розчину із біотинільованими антитілами в кожну лунку, після чого накривали герметиком пластини, акуратно перемішували та інкубували протягом 1 години за 37 °C. Наступним кроком аспірували розчин з кожної лунки та додавали 350 мкл промивного буфера в кожну лунку, замочували протягом 1–2 хв, аспірували розчин і просушували її до чистого вбираючого паперу. Цю процедуру повторювали тричі. Після цього додавали 100 мкл робочого розчину кон'юганту HPR у кожну лунку, накривали планшети герметиком та інкубували протягом 30 хв за 37 °C. У подальшому аспірували

розчин кожної лунки, повторюючи процес промивання 5 разів. У кожному лунку додавали 90 мкл субстратного реагенту, накривали новим герметиком та інкубували близько 15 хв за 37 °С. При цьому планшета була захищена від попадання світлових променів. До кожної лунки додавали по 50 мкл стоп-розчину в тому ж порядку що й розчин субстрату. Останнім кроком визначали оптичну щільність кожної лунки за допомогою зчитувача, встановленого на 450 нм. Отримане значення обчислювали в пг/мл.

Для уточнення особливостей патогенезу ПД у вагітних з ЦД проведене дослідження процесів *ериптозу* за допомогою методу проточної цитометрії з використанням анексину V, який було мічено флуорохромом флуоросцеїнізотіоціонатом (FITC Annexin V, Becton Dickinson, США). Цей метод дозволяє ідентифікувати молекули фосфатидилсерину у зовнішньому шарі мембрани еритроцитів, транслокація яких назовні спостерігається при ериптозі. Оцінювали відсоток анексин V-позитивних клітин та значення середньої інтенсивності флуоресценції FITC в еритроцитах. Дослідження складалося з таких етапів: приготування суспензії еритроцитів, забарвлення анексином V, H2DCFDA забарвлення, використання флуоресцентного зонда O10.

Суспензії еритроцитів готували зі свіжої цільної крові, зібраної у пацієнток у вакуумні контейнери K2EDTA (IMPROVACUTER Evacuated EDTA K2 Spray Dried PET Tubes, Гуанчжоу, Китай). Після цього 50 мкл крові розбавляли 1950 мкл фосфатно-сольового буфера (PBS, рН 7,4, Becton Dickinson, США). Розведену кров центрифугували 5 хв при 500 g. Після цього супернатант (надосадкова рідина) зливали та процедуру повторювали. Потім 1 мкл маси еритроцитів з кожного зразка розчиняли фосфатно-сольовим буфером для проведення проточних цитометричних і спектрофлуориметричних вимірювань.

Фарбування анексином V. Вплив фосфатидилсерину (PS), який є основною ознакою як раннього, так і пізнього ериптозу, оцінювали за допомогою анексину V-FITC (BD Pharmingen™ FITC-Annexin V, BD

Biosciences, Сан-Хосе, США). Спочатку 1 мкл маси еритроцитів розводили 99 мкл 1x буфера для зв'язування анексину (BD Pharmingen™ Annexin V Binding Buffer, BD Biosciences, Сан-Хосе, США). Потім 10 мкл цієї первинної суспензії переносили у нову пробірку з 85 мкл 1x буфера зв'язування анексину. Для фарбування еритроцитів додавали 5 мкл анексину V-FITC і суміш інкубували протягом 15 хвилин у темряві. Для забезпечення обсягу, необхідного для вимірювань проточної цитометрії, до кожного зразка додавали 400 мкл 1x буфера для зв'язування анексину. Дані про флуоресценцію анексину V-FITC отримували на аналізаторі клітин BD FACSCanto II (BD Biosciences, США). Лазерна лінія збудження дорівнювала 488 нм, а випромінюване світло реєструвалося при 525 нм.

H2DCFDA забарвлення. Для оцінки окисно-відновного статусу циркулюючих еритроцитів контрольних суб'єктів та пацієток з ПГД та ГД використовували проникаючий у клітини барвник 2', 7'-дихлородигідрофлуоресцеїндіацетат (H2DCFDA). Маса еритроцитів завантажували H2DCFDA з використанням 10 мкМ вихідного розчину в диметилсульфоксиді (ДМСО, Sigma-Aldrich, США), що зберігається при -20°C. 1 мкл маси еритроцитів розводили у фосфатно-сольовому буфері та вихідний розчин H2DCFDA використовували для приготування 5 мкМ робочих розчинів. Еритроцити, навантажені барвником, зберігали протягом 30 хвилин у темряві, промивали PBS для видалення надлишку барвника і ресуспендували PBS до досягнення обсягу 500 мкл. Флуоресценцію дихлорфлуоресцеї (DCF), що продукується внутрішньоклітинно з H2DCFDA у кількості, яка залежить від рівнів ROS всередині клітин, визначали за допомогою цитометра BD FACSCanto II. Для оброблення даних використовували програмне забезпечення BD FACSDiva™ (Becton Dickinson, США) та FlowJo™ (v10, BD Biosciences, США).

Клітини забарвлювали *флуоресцентним зондом* шляхом додавання аліквоти вихідного розчину зонда в ацетонітрилі до клітинних суспензій: кінцева концентрація зонда становила $5 \cdot 10^{-6}$ моль/л, а молярне відношення

ліпідів до зонда становило 200:1. Суспензії клітин інкубували із зондом при кімнатній температурі протягом однієї години перед вимірюванням флуоресценції. Флуоресцентний спектрометр PerkinElmer FL8500 використовувався для вимірювання емісії зонда в діапазоні 340-550 нм з кроком 0,1 нм. Інші параметри реєстрації флуоресценції: швидкість сканування випромінювання становила 240 нм/хв, довжина хвилі збудження становила 330 нм, щільність збудження та випромінювання становили 5 нм.

У нашому дослідженні використовувався флуоресцентний зонд O1O (2-(2-гідроксифеніл)-5-феніл-1,3-оксазол), оскільки його флуоресцентні характеристики залежать від протондонорної здатності та полярності оточення зонда, отже, залежать від гідратації мікросередовища. Оскільки зміни гідратації мембрани пов'язані зі змінами ліпідного порядку мембрани, зонд може свідчити про останнє.

Дослідження *фосфатидилхоліну* проводилося з урахуванням того факту, що фосфоліпіди входять до складу клітинних мембран, у тому числі еритроцитів, тому будь-які зміни в мембрані еритроцитів обумовлюють зміни показників їх рівня в сироватці крові. Ліпіди виділяли за Фолчем і фракціонували модифікованим методом з визначенням вмісту міnorних ліпідних компонентів сироватки крові одночасно з основними ліпідними фракціями. Для визначення вмісту окремих ліпідних фракцій використовували денситометр Shimadzu CS-9000. Показник вмісту ФХ виражали у відсотках відносно рівня загальних фосфоліпідів.

Стан новонародженого оцінювали за шкалою Апгар через 1 і 5 хвилин після народження. Сума балів 8-10 відповідала задовільному стану новонародженого, 6-7 балів свідчили про легку асфіксію, менше 4 - на тяжку асфіксію. Також урахувалися його антропометричні показники (маса, зріст, обвід голівки, тулуба), кислотно-лужний стан пуповинної крові. За станом новонародженого проводилося спостереження спільно з неонатологом до його виписки з пологового будинку. Усім новонародженим проведено повне клінічне обстеження, що включає оцінку стану дітей після народження і на 3-

5 добу, особливостей соматичного та неврологічного статусу.

Для визначення *кисотно-лужного стану (КЛС) плода* використовували пуповинну кров. Проби крові брались з артерії або вени пуповини відразу після народження дитини гепаринізованим капіляром в обсязі 95 мкл. Визначення КЛС плода проводили за допомогою 21-параметрового аналізатора газів крові та електролітів EasyStat, компанії Medica Corporation (м. Бедфорд, штат Массачусетс, США). Визначали параметри, які безпосередньо вимірюються приладом - рН, парціальний CO_2 (PCO_2), парціальний O_2 (PO_2), надлишок луку в крові (BE).

Для аналізу *морфологічних змін плаценти* від вагітних з різними формами діабету було вивчено 50 плацент. Усі плаценти були розподілені на три групи згідно із завданнями дослідження. I група — плаценти, після пологів жінок з предгестаційним діабетом (ПГД). Групу поділяли на I а – з традиційною підготовкою з використанням динопростону (10 плацент) та I б – з комплексною підготовкою з додаванням ФХ (10 плацент). II група — плаценти, після пологів від жінок з гестаційним діабетом, групу поділяли на II а – з традиційною підготовкою (10 плацент) та II б – з комплексною підготовкою (10 плацент). III група (контрольна) - 10 плацент, отриманих від жінок з фізіологічною вагітністю без екстрагенітальної патології.

Після пологів плаценти зважували, вимірювали товщину, діаметр, проводили зовнішню оцінку, звертали увагу на наявність інфарктів, розвиток сполучної тканини, кількість котеледонів, особливості прикріплення пуповини. Для гістологічного дослідження забиралися фрагменти плаценти з центральної, і крайової зон розмірами 1×2 см через усю товщу органу. Матеріал фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в етилових спиртах, ксилолі й заливали в парафінові блоки. Після затвердіння на мікротомі виготовляли серію гістологічних зрізів, товщиною 5-7 мкм, які забарвлювали гематоксиліном та еозином, заливали у канадський бальзам. У гістологічних препаратах проводили підрахунок діаметра ворсин, кількість капілярів, синцитіальних вузликів, кількість капілярів у ворсині,

орієнтуючись на описані методи оцінки плацент при цукровому діабеті [92].

Мікроскопічне дослідження проводили із використанням світлооптичного мікроскопа Delta Optical NIB-100 (Польща) з камерою. Sigeta MCMOS 3100 (Китай). Для обробки зображень застосовували програмне забезпечення ToupView V 3.7. (Hangzhou ToupTek Photonics Co. Ltd, Hangzhou, China) та ImageJ V.1.48. (National Institutes of Health, USA).

2.3. Статистична обробка даних

Статистична обробка даних, отриманих у процесі дослідження, проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft», США) і програми Statistica 10.0 («StatSoft», США). Підпорядкування кількісних даних закону нормального розподілу оцінювалося за допомогою критерію Шапіро-Вілка (Shapiro-Wilk`s W-test). У разі нормального розподілу були обчислені середнє значення та стандартна помилка середнього, у разі ненормального розподілу дані представлені у вигляді медіани, 25 та 75 перцентилів. Для оцінки даних з ознаками нормального розподілу був використаний однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з подальшим міжгруповим порівнянням (post-hoc) з використанням тесту Тьюкі (post-hoc Tukey's). У разі ненормально розподілених даних використовували критерій Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis) з подальшим застосуванням непараметричного методу середніх рангів (Dunn test) для множинних порівнянь у разі виявлення достовірного впливу досліджуваного фактора. Оцінка значущості відмінностей ознак залежних угруповань із ознаками нормального розподілу проводилося за парним критерієм Стьюдента (t-критерій залежних вибірок). У разі ненормально розподілених даних використовували критерій Вілкоксона. Якісні дані представлялися у вигляді часток (%). Розраховувався 95% довірчий інтервал (ДІ) для частки методом Вілсона. Порівняння якісних ознак у двох групах проводилося за допомогою критерію χ -квадрат Пірсона. Відмінності визначали за рівня значущості $p \leq 0,05$.

Для визначення сили зв'язку в теорії кореляції застосовували шкалу Чеддока, де слабка - від 0,1 до 0,3; помірна - від 0,3 до 0,5; помітна - від 0,5 до 0,7; висока - від 0,7 до 0,9; вельми висока (сильна) кореляція - від 0,9 до 1,0.

Матеріали, представлені в даному розділі дисертації, відображені у таких наукових статтях:

1. Тертишник ДЮ, Лазуренко ВВ, Борзенко ІБ, Овчаренко ОБ, Лященко ОА, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб індукції пологової діяльності у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Патент України на корисну модель №144855. 2020 Жовт 26.

Розділ 3

**РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ
У ВАГІТНИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ**

Важливим етапом виконання представленої роботи стало проведення ретроспективного аналізу медичної документації 128 вагітних з ЦД, пологи в яких відбулися в Харківському регіональному перинатальному центрі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» (клінічна база кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету).

Метою цього етапу стало вивчення клінічних особливостей цукрового діабету у вагітних, звертаючи особливу увагу на його тип, ступінь тяжкості та стан компенсації, виявлення ознак плацентарної дисфункції, затримки росту плода, діабетичної фетопатії, багатоводдя, прееклампсії, інфекційних ускладнень. Проведено аналіз перебігу вагітності та пологів у вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі різних типів цукрового діабету, стан плодів та новонароджених, методи підготовки до пологів та способи розродження, частота кесаревого розтину, перинатальні ускладнення.

Необхідно відзначити, що щорічна загальна кількість пологів у ХРПЦ дорівнює в середньому 2400 ± 200 . Так, наприклад, за 2019 рік відбулося 2405 пологів, з яких пологи у вагітних з ЦД становили 102 випадки, що відповідає 4,24%, з них пологи в жінок з гестаційним діабетом - 84 (3,49%), передгестаційним діабетом - 18 (0,75%), з яких ЦД 1-го типу - 15 (0,62%), ЦД 2-го типу - 3 (0,13%). Визначений розподіл за типом ЦД свідчить про те, що ГД зустрічався у вагітних в 4,7 раза частіше ніж передгестаційний діабет. Необхідно зазначити, що ще декілька років тому наявність ЦД 1-го типу була протипоказанням до вагітності, яку переривали за медичними показаннями.

Для проведення аналізу перебігу вагітності та пологів у вагітних з ЦД, було відібрано 128 історій пологів за період 2016-2018 рр. Серед них у 40 вагітних (31,3%) був ЦД 1-го типу, у 6 (4,6%) - ЦД 2-го типу та у 82 (64,1%) - гестаційний діабет. Звертав на себе увагу той факт, що співвідношення

передгестаційного діабету до гестаційного становило 1:2. Визначений розподіл за типом ЦД віддзеркалює співвідношення типів ЦД у вагітних та свідчить про значне зростання частоти пологів у жінок з ПГД. Середній вік жінок був $30,6 \pm 5,7$ року. Майже половина з них (61 (47,7%) вагітних) була старше 30 років. Необхідно відзначити, що у віковій групі 20-25 років було достовірне переважання кількості пацієнток з ПГД, ніж ГД ($\chi^2_{1-2}=9,53$; $p_{1-2}=0,003$).

За соціальним складом переважали домогосподарки, що, вочевидь, обумовлене сучасною соціально-економічною ситуацією в Україні. 72 (56,3%) вагітних мали вищу освіту і стабільно добре матеріальне становище. 89 вагітних (69,5 %), були мешканками селищ, 39 (3,5%) - жительки міста, що напевно обумовлене специфікою обслуговування населення в КНП «Обласна клінічна лікарня» ХОР.

Під час дослідження аналізувалися особливості репродуктивної функції обстежених жінок. Менархе у 13-15 років настало у 95 (74,2 %) жінок. Порушення менструальної функції протягом репродуктивного періоду життя (альгодисменорея, олігоменорея, гіперполіменорея) відзначили 37 (28,9 %) жінок. Аналізуючи початок статевого життя було з'ясовано, у більше ніж половини обстежених пацієнток - 69 (53,9 %) це сталося до 18 років. Такі захворювання репродуктивної системи як лейоміома, мали 7 (5,5%) вагітних, аномалії розвитку матки - 4 (3,1%), лейкоплакія - 1 (0,8%), поліп шийки матки - 1 (0,8%) жінка.

Екстрагенітальна патологія, окрім різних типів ЦД, була представлена захворюваннями щитоподібної залози - у 40 (31,3%) вагітних, ожирінням - у 33 (25,8%), гіпертонічною хворобою - в 32 (25%) випадках, захворюваннями серця - у 31 (24,2%), сечовидільної системи - у 23 (17,9 %), варикозом нижніх кінцівок - у 11 (8,6%) та іншими (табл. 3.1). Захворювання нервової системи, зокрема розсіяний склероз, діагностований в 1 (0,8%) вагітної та епілепсія - у 2 (1,6%). Захворювання опорно-рухового апарату, такі як протрузія хребців була у 3 (2,3%) жінок, симфізит - у 2 (1,6%), сколіоз - в

1 (0,8%) та перелом стегна - в 1 (0,8%) вагітної. На тромбофілію хворіли 3 (2,3%) жінки. Захворювання печінки у вигляді гепатиту С діагностовано у 5 (3,9%) та гемангіому печінки – у 4 (3,1%) вагітних.

Таблиця 3.1

Екстрагенітальні захворювання вагітних з ЦД

Екстрагенітальна патологія	n	%
Захворювання щитоподібної залози	40	31,3
Ожиріння	33	25,8
Гіпертонічна хвороба	32	25,0
Захворювання серця	31	24,2
Захворювання сечовидільної системи	23	17,9
Варикозне розширення вен	11	8,6
Захворювання печінки	9	7,1
Захворювання опорно-рухового апарату	7	5,5
Захворювання нервової системи	3	2,3
Тромбофілія	3	2,3
Мікроаденома гіпофізу	1	0,8

Таким чином, з таблиці 3.1. випливає, що приблизно в кожній другій вагітній з ЦД, у 63 (49,2%) зустрічалися ураження серцево-судинної системи та супутня ендокринна патологія (ожиріння, захворювання щитоподібної залози) – у 73 (57,1%) жінок.

Варто зазначити, що 21 (16,4%) вагітна мала інвалідність через ускладнення передгестаційного діабету. У жінок була виявлена ангіопатія очей – у 38 (29,7%) випадках, зокрема атрофія очного нерва – в 1 (0,8%), ангіопатія кінцівок – у 31 (24,2 %), енцефалопатія - у 18 (14,1%), кардіопатія - у 19 (14,8%) та гідроперикард - в 1 (0,8%), нефропатія - у 26 (20,3%), кетоацидоз – у 2 (1,6%). Діабетична фетопатія виявлена у 54 (42,2%) вагітних.

Як видно з таблиці 3.2, ЦД уражує основні органи вагітної (мозок, нирки, серце) в 15-20%, але діабетична фетопатія визначалася майже у половини вагітних з ЦД, що свідчить про суттєвий негативний вплив ЦД на стан плода, незалежно від форми ЦД.

Таблиця 3.2

Ускладнення ЦД у вагітних жінок

Ускладнення ЦД	n	%
Діабетична фетопатія	54	42,2
Ангіопатія очей	38	29,7
Ангіопатія кінцівок	31	24,2
Нефропатія	26	20,3
Кардіопатія	19	14,8
Енцефалопатія	18	14,1

Патологія вагітності, діагностована у такому вигляді: плацентарна дисфункція — у 86 (67,2%) випадках, анемія вагітних - у 48 (37,5%) прееклампсія - у 16 (12,5%) вагітних, багатоводдя - у 49(38,3%), кольпіт - у 56 (43,8%) (переважно бактеріального генезу - 21 (16,1%), трихомоніаз виявлено у 3 (2,3%), бактеріальний вагіноз – у 5 (3,9%), кандидоз - у 27 (21,1%), що підкреслює високу частоту запальних уражень статевих шляхів у вагітних, особливо в жінок з передгестаційним діабетом.

Реалізація репродуктивної функції мала такий вигляд: пологи в анамнезі були у 60 (46,9 %) жінок, переважно з ЦД2 або гестаційним діабетом. Штучні аборти в анамнезі спостерігалися в 11 (8,6 %) жінок, самовільні викидні - у 4 (3,2%) жінок.

Було виявлено, що найбільша кількість пологів спостерігалась у жінок у віці з 25 до 35 років (84 вагітних - 65,6%). Першовагітних було 55 (42,9%): з них 24 вагітних були старше 30 років (43,6%); повторновагітних - 73 (57,1%) жінок. У 3 (2,3%) жінок вагітність отримана в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перші пологи були у 68 жінок (53,1%), повторні — у 57 (44,5%). У 8 жінок було більше ніж 2 пологів, зокрема у 6 це були 3 пологи, у 1 – четверті, і ще одна жінка народжувала сьомий раз.

Розродження за допомогою кесаревого розтину відбулося у 97 (75,8%). Середній термін розродження у досліджуваних вагітних у середньому дорівнював $36,8 \pm 1,9$ тижня. Термін вагітності, при якому наставало

пологрозродження, представлено на рис. 3.1.

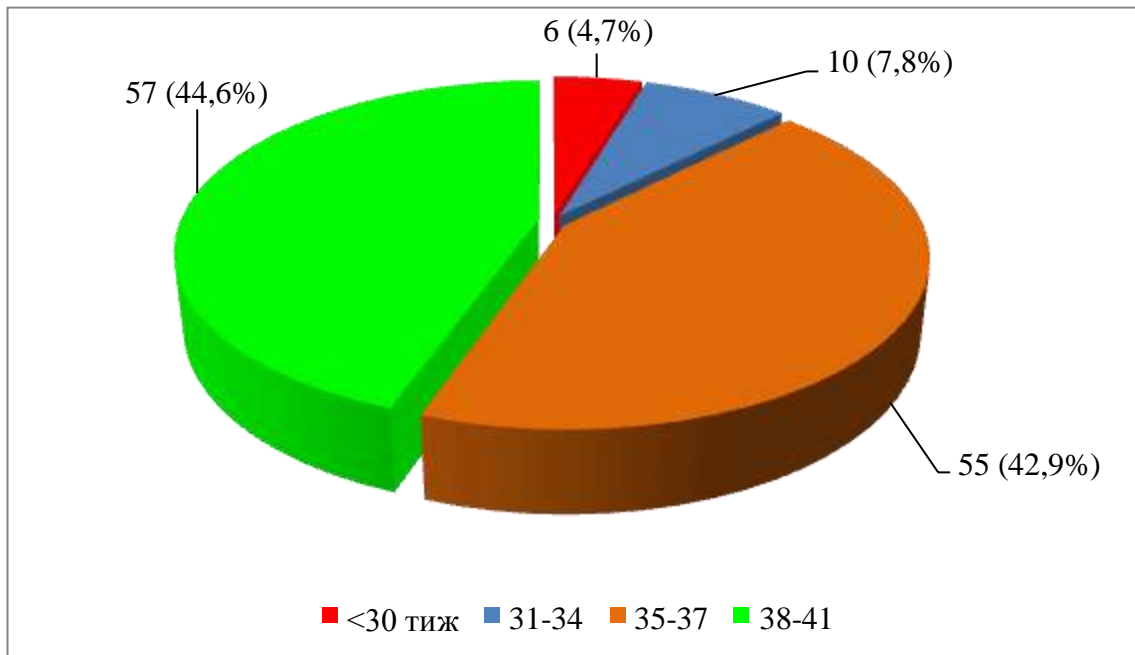


Рис.3.1. Термін вагітності, при якому наставало пологрозродження.

Рисунок 3.2. демонструє, що 6 (4,7%) жінок народили у терміні менше ніж 30 тижнів, 10 (7,8%) – на 31-34-му тижні та 55 (42,9%) – на 35-37-му тижні. Таким чином, необхідно відзначити, що більше половини жінок 71 (55,5%) - народили достроково, у 57 (44,5%) пологи відбулися в терміні 38-41 тижня. Найменший термін пологів становив 24 тижні 1 день, найбільший — 41 тиждень 3 дні.

Нормальна кількість амніотичної рідини (тобто від 500 мл до 1500 мл, у середньому $983,1 \pm 275,3$ мл) була у 73 (57,1%) роділь, багатоводдя (більше 1500 мл, у середньому $2732,7 \pm 668,1$ мл) спостерігалось у 49 (38,3%) жінок, маловоддя (менше 500 мл, у середньому $335 \pm 47,1$ мл) було у 6 (4,7%) роділь. Отримані дані свідчать про високий відсоток багатоводдя в обстежених вагітних.

Народилося 67 хлопчиків (1 двійня) та 66 дівчаток (4 двійні). Таким чином, загальна кількість новонароджених дорівнювала 133. Маса новонароджених варіювала від 485 до 4975 г і у середньому дорівнювала

3295,2±770,6 г (рис. 3.2). 18 (13,5%) немовлят (з яких 2 двійні хлопчиків) народилося з вагою менше 2500 г. З масою більше 4000 г народилося 12 (15,1%) плодів. Зазначимо, що в когорті досліджуваних вагітних діабетична фетопатія діагностована в 54 (42,2%) випадках, зокрема при масі плодів більше 3700.

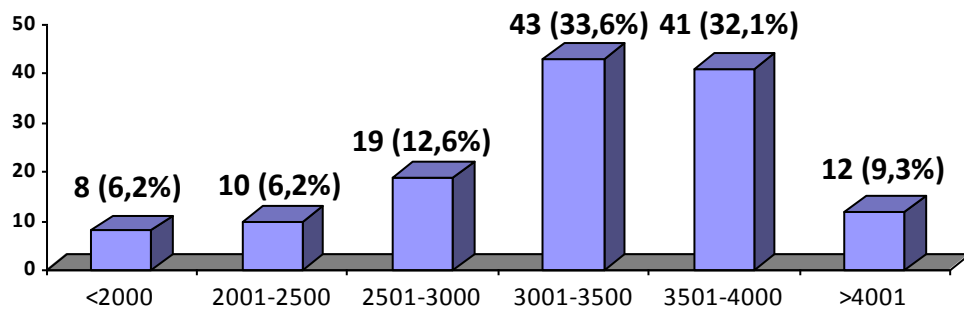


Рис.3.2. Розподіл новонароджених за масою тіла, г (абс. (%)).

При оцінюванні стану новонародженого використовували шкалу Апгар, результати представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Стан новонароджених за шкалою Апгар

Бали Апгар	n	%
≥8 балів	59	44,4
7 балів	41	30,8
6 балів	20	15,1
5 балів	9	6,7
≤4 балів	4	3,0
Разом	133	100

Як видно з таблиці 3.3, стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилося 74 (55,6%) , тяжкого - 4 (3%). У задовільному стані народилося 59 (44,4%) немовлят. Звертає на себе увагу той факт, що більш ніж половина малюків народилася в стані асфіксії різного ступеня тяжкості. Визначені такі захворювання новонароджених: дистоція плечиків, обумовлена макросомією (23,4%), гіпоглікемія (14,8%), жовтяниця (8,6%), респіраторний дистрес синдром (5,5%), ураження ЦНС (13,3%).

Для визначення сили зв'язку в теорії кореляції між факторами пологів та станом вагітної з урахуванням наявності цукрового діабету різної форми й параметрів вагітностей (табл.3.4.), а також впливу цукрового діабету на прояви екстрагенітальної патології у досліджуваних вагітних (табл.3.5) застосовували шкалу Чеддока. Було виявлено існування високодостовірної помірної прямої кореляції між ЦД та плацентарною дисфункцією ($r=0,45$; $p<0,001$); плацентарна дисфункція мала слабку кореляцію з гестаційним ЦД ($r=0,24$; $p=0,01$) помірну - з передгестаційним діабетом ($r=0,35$; $p=0,02$).

Визначена помітна кореляція між ЦД 1-го типу та кольпітом ($r=0,54$; $p=0,009$), високодостовірна помірна пряма кореляція між кесаревим розтином та наявністю цукрового діабету 1-го типу ($r=0,32$; $p<0,001$) та помірна зворотня кореляція між кесаревим розтином та гестаційним діабетом ($r=-0,31$; $p<0,001$). Термін пологів мав зворотню кореляцію з ЦД 1-го типу ($r=-0,22$; $p=0,02$), наявністю інвалідності вагітних, що виникла через ЦД ($r=-0,24$; $p=0,007$) та розвитком преєклампсії ($r=-0,23$; $p=0,01$), а також пряму кореляцію з гестаційним ЦД ($r=0,23$; $p=0,009$).

Маса новонароджених мала пряму кореляцію з ЦД1 ($r=0,38$; $p=0,001$), ймовірно за рахунок високої частоти діабетичної фетопатії. Показник балів за Апгаром корелював з віком вагітних ($r=0,18$; $p=0,04$) і зворотньо - з інвалідністю за ЦД ($r=-0,24$; $p=0,007$) та наявністю преєклампсії ($r=-0,19$; $p=0,03$). Щодо кореляційних взаємозв'язків перебігу пологів залежно від екстрагенітальної патології, то розродження шляхом кесаревого розтину мало слабку але високодостовірну пряму кореляцію з ускладненнями ЦД: ангіопатією очей ($r=0,24$; $p=0,01$) та нефропатією ($r=0,24$; $p=0,007$). Термін розродження негативно корелював з ускладненнями ЦД - ангіопатією очей ($r=-0,38$; $p<0,001$) та кінцівок ($r=-0,23$; $p=0,01$), а також з розвитком енцефалопатії ($r=-0,22$; $p=0,01$). Необхідно зазначити, що з одним із тяжких ускладнень ЦД - ангіопатією очей негативно корелювала маса плодів ($r=-0,23$; $p=0,009$), слабку зворотню кореляцію мав показник стану плода (оцінка за шкалою Апгар) ($r=-0,27$; $p=0,002$) та енцефалопатія ($r=-0,19$; $p=0,04$), на

відміну від прямої помірної кореляції з розвитком плацентарної дисфункції ($r=0,36$; $p=0,009$).

Таким чином, отримані у нашому дослідженні статистичні дані дозволяють краще зрозуміти взаємозв'язок цукрового діабету з ускладненнями вагітності та станом плода та новонародженого.

Резюме. У жінок з цукровим діабетом найчастіше зустрічається супутня екстрагенітальна патологія (ожиріння – 25,8%, патологія щитоподібної залози - 31,3%, анемія - 37,5%, кольпіт - 43,8%). Плацентарна дисфункція визначається у 67,2%, діабетична фетопатія - у 42,2% переважно у вагітних з ЦД 1-го типу. Виявлені кореляційні зв'язки між ЦД та плацентарною дисфункцією ($r=0,45$; $p<0,001$), кольпітом ($r= 0,54$; $p=0,009$), кесаревим розтином ($r=0,32$; $p= p<0,001$), діабетичною фетопатією ($r=0,38$; $p=0,001$), асфіксією новонародженого ($r=0,36$; $p=0,009$), що дозволяє краще зрозуміти взаємозв'язок цукрового діабету з ускладненнями вагітності та станом плода й новонародженого та потребує подальшого вивчення проблеми й оптимізації пологорозродження.

Матеріали, представлені в цьому розділі дисертації, відображені у таких наукових статтях:

1. Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ, Остапенко ВР, Тіщенко ОМ. Перебіг вагітності та пологів у жінок із цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. Міжнародний медичний журнал. 2022;1(109):29-34.

Таблиця 3.4

**Кореляційний взаємозв'язок факторів пологів та станом вагітної
з урахуванням наявності цукрового діабету різної форми і параметрів вагітностей**

Показник	Вік вагітної	Кількість вагітностей	Кількість пологів	ЦД 1	ЦД 2	Гестацій-ний ЦД	Інвалід-ність по ЦД	Пре-еклампсія	Анемія	Багато-плідність
Кесарів розтин	r=-0,09 p=0,34	r=0,08 p=0,38	r=0,04 p=0,66	r=0,32 p<0,001	r=0,02 p=0,80	r=-0,31 p<0,001	r=0,26 p=0,004	r=0,11 p=0,23	r=0,06 p=0,48	r=0,02 p=0,80
Термін пологів	r=0,08 p=0,37	r=-0,03 p=0,75	r=-0,06 p=0,53	r=-0,22 p=0,02	r=-0,02 p=0,80	r=0,23 p=0,009	r=-0,24 p=0,007	r=-0,23 p=0,01	r=-0,05 p=0,58	r=-0,04 p=0,68
Амніотична рідина	r=0,07 p=0,46	r=0,09 p=0,33	r=0,03 p=0,72	r=0,03 p=0,73	r=0,12 p=0,19	r=-0,13 p=0,14	r=0,05 p=0,59	r=-0,11 p=0,24	r=0,16 p=0,08	r=-0,06 p=0,54
Дівчата	r=-0,14 p=0,11	r=-0,10 p=0,27	r=0,04 p=0,69	r=0,10 p=0,27	r=-0,04 p=0,64	r=-0,12 p=0,18	r=0,01 p=0,91	r=0,17 p=0,06	r=-0,03 p=0,72	r=0,33 p<0,001
Хлопчики	r=0,16 p=0,08	r=0,11 p=0,23	r=-0,02 p=0,84	r=-0,16 p=0,08	r=0,03 p=0,75	r=0,15 p=0,09	r=-0,05 p=0,62	r=-0,16 p=0,07	r=0,07 p=0,44	r=0,03 p=0,75
Маса	r=0,09 p=0,32	r=0,05 p=0,56	r=0,02 p=0,83	r=0,38 p=0,001	r=0,08 p=0,39	r=0,03 p=0,73	r=-0,14 p=0,11	r=-0,19 p=0,04	r=0,09 p=0,33	r=-0,12 p=0,18
Апгар, бали	r=0,18 p=0,04	r=0,14 p=0,12	r=0,06 p=0,54	r=-0,19 p=0,03	r=0,06 p=0,54	r=0,10 p=0,26	r=-0,24 p=0,007	r=-0,19 p=0,03	r=-0,03 p=0,75	r=0,02 p=0,84
Плацентарна дисфункція	r=-0,08 p=0,39	r=-0,07 p=0,41	r=-0,06 p=0,48	r=0,45 p<0,001	r=0,23 p=0,01	r=-0,24 p=0,01	r=0,10 p=0,29	r=0,03 p=0,75	r=-0,07 p=0,45	r=0,02 p=0,81
Діабетична фетопатія	r=0,07 p=0,47	r=0,13 p=0,16	r=-0,02 p=0,87	r=0,11 p=0,23	r=0,17 p=0,06	r=-0,20 p=0,02	r=0,03 p=0,77	r=-0,17 p=0,06	r=0,07 p=0,41	r=0,00 p=10,00
Кольпіт	r=0,03 p=0,72	r=0,07 p=0,38	r=0,11 p=0,24	r=0,54 p=0,009	r=0,18 p=0,09	r=0,04 p=0,62	r=0,02 p=0,89	r=0,07 p=0,91	r=0,09 p=0,34	r=0,05 p=0,57

Таблиця 3.5

Взаємозв'язок факторів пологів та екстрагенітальної патології у вагітних

Патологія	Ожиріння	Захворювання щитоподібної залози	Нефропатія	Серцевосудинні захворювання	Гіпертонічна хвороба	Ангіопатія очей	Ангіопатія кінцівок	Енцефалопатія	Кардіопатія	Репродуктивна система
Кесарів розтин	r=0,04 p=0,66	r=-0,17 p=0,054	r=0,24 p=0,007	r=0,06 p=0,489	r=-0,01 p=0,882	r=0,24 p=0,01	r=0,16 p=0,08	r=0,17 p=0,05	r=0,14 p=0,12	r=0,04 p=0,640
Термін пологів	r=0,12 p=0,18	r=0,09 p=0,33	r=-0,21 p=0,02	r=0,01 p=0,90	r=0,03 p=0,77	r=-0,38 p<0,001	r=-0,23 p=0,01	r=-0,22 p=0,01	r=-0,13 p=0,11	r=-0,07 p=0,43
Амніотична рідина	r=-0,09 p=0,32	r=0,08 p=0,96	r=-0,06 p=0,53	r=0,09 p=0,30	r=-0,02 p=0,84	r=-0,02 p=0,85	r=0,09 p=0,31	r=-0,02 p=0,79	r=-0,07 p=0,45	r=-0,15 p=0,09
Дівчата	r=-0,18 p=0,04	r=-0,03 p=0,74	r=-0,03 p=0,75	r=0,02 p=0,81	r=-0,06 p=0,48	r=0,08 p=0,37	r=0,04 p=0,67	r=0,01 p=0,89	r=0,01 p=0,90	r=0,00 p=0,96
Хлопчики	r=0,22 p=0,02	r=0,05 p=0,61	r=-0,01 p=0,93	r=-0,03 p=0,74	r=0,06 p=0,52	r=-0,14 p=0,13	r=-0,05 p=0,59	r=-0,04 p=0,62	r<0,01 p=0,99	r=-0,01 p=0,89
Маса	r=0,14 p=0,11	r=0,10 p=0,29	r=-0,08 p=0,36	r=0,04 p=0,68	r=0,01 p=0,95	r=-0,23 p=0,009	r=-0,06 p=0,54	r=-0,16 p=0,07	r=0,01 p=0,91	r=-0,05 p=0,56
Апгар, бали	r=0,03 p=0,76	r=0,09 p=0,30	r=-0,12 p=0,18	r=0,02 p=0,87	r=0,08 p=0,37	r=-0,27 p=0,002	r=-0,04 p=0,68	r=-0,19 p=0,04	r=-0,14 p=0,11	r=-0,06 p=0,54
Плацентарна дисфункція	r=-0,06 p=0,54	r=-0,06 p=0,52	r=0,11 p=0,23	r=0,11 p=0,21	r=0,00 p=0,98	r=0,36 p=0,009	r=0,10 p=0,25	r=0,02 p=0,84	r<0,01 p=0,98	r=0,11 p=0,24
Діабетична фетопатія	r=0,04 p=0,62	r=-0,06 p=0,53	r=0,04 p=0,65	r=-0,08 p=0,40	r=-0,09 p=0,31	r=0,10 p=0,27	r=0,10 p=0,28	r=-0,09 p=0,34	r=0,02 p=0,84	r=-0,03 p=0,74

Розділ 4

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, ЗУМОВЛЕНОЮ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

4.1. Загальні клініко-лабораторні показники

Усім вагітним проводилося загальноклінічне дослідження з вимірюванням маси тіла, артеріального тиску, загального та біохімічного аналізу крові, аналізу сечі, коагулограми, консультації суміжних спеціалістів (терапевта, ендокринолога, кардіолога, невропатолога, окуліста, нефролога).

Вивчення клінічних та біохімічних показників крові обстежених вагітних визначило їх залежність від типу та форми ЦД, особливо показників загального білка, сечовини, креатиніну, тромбоцитів, фібриногену, глюкози та глікозильованого гемоглобіну (табл. 4.1).

Як свідчать дані таблиці, глікемія натщесерце відмічалася частіше у вагітних з ГД ($6,3 \pm 0,3$ ммоль/л), своєю чергою, у вагітних з ПГД вміст глюкози в крові був скерований призначенням інсуліну або його замінників ($7,7 \pm 0,5$ ммоль/л). Рівень глікозильованого Hb був вищим у вагітних з ПГД за рахунок хронічного процесу ($7,2 \pm 0,7$ ммоль/л). Підвищення рівня інсуліну в крові у вагітних з ГД ($6,5 \pm 0,8$ ммоль/л) можна вважати компенсаторною реакцією на прогресування інсулінорезистентності.

Збільшення інсулінорезистентності у вагітних асоціюється з гіпертригліцеридемією (майже вдвічі більший за норму показник у групі ГД - $2,45 \pm 0,16$ ммоль/л) та збільшенням вмісту в крові ЛПДНЩ (у групі ГД+ПД вдвічі більше за норму - $0,51 \pm 0,02$ ммоль/л). Отримані результати свідчать про можливість погіршення адаптації матері та плоду до подальшого перебігу вагітності та пологів, розвитку ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу за рахунок інгібуючого впливу ЛПДНЩ на синтез інсуліну за наявності ЦД.

Таблиця 4.1

Біохімічні показники крові в обстежених вагітних

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
Загальний білок, г/л	Перша (n=32)	0,98; 0,72	60,2± 1,4	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄<0,001 P₂₋₃<0,001 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄<0,001	<0,001
	Друга (n=45)	0,98; 0,74	64,1± 1,1		
	Третя (n=30)	0,98; 0,73	67,9±1,4		
	Контроль (n=30)	0,97; 0,61	73,9±2,4		
Сечовина ммоль/л	Перша (n=32)	0,98; 0,46	3,8±0,4	P₁₋₂=0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄<0,001 P ₂₋₃ =0,88 P₂₋₄= 0,001 P₃₋₄=0,015	<0,001
	Друга (n=45)	0,97; 0,51	3,6±0,3		
	Третя (n=30)	0,99; 0,97	3,5±0,2		
	Контроль (n=30)	0,97; 0,59	3,3±0,2		
Креатинін ммоль/л	Перша (n=32)	0,88; 0,002	89,5±2,1	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄<0,001 P ₂₋₃ =0,005 P₂₋₄=0,014 P ₃₋₄ =1,0	<0,001
	Друга (n=45)	0,97; 0,29	85,3±2,2		
	Третя (n=30)	0,96; 0,30	82,6±2,8		
	Контроль (n=30)	0,97; 0,44	83,0±2,2		
ХС-ЛПДНШ, ммоль/л	Перша (n=32)	0,95; 0,16	0,45 ±0,04	P₁₋₂<0,001 P ₁₋₃ =0,91 P₁₋₄<0,001 P₂₋₃<0,001 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄<0,001	<0,001
	Друга (n=45)	0,99; 0,91	0,51 ±0,02		
	Третя (n=30)	0,98; 0,91	0,44±0,03		
	Контроль (n=30)	0,97; 0,42	0,25±0,02		
Тригліцериди, ммоль/л	Перша (n=32)	0,96; 0,35	2,19 ±0,14	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P ₁₋₄ =0,53 P₂₋₃<0,001 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄<0,001	<0,001
	Друга (n=45)	0,97; 0,38	2,23 ±0,10		
	Третя (n=30)	0,94; 0,09	2,45±0,14		
	Контроль (n=30)	0,96; 0,23	1,21±0,10		
Глюкоза, ммоль/л	Перша (n=32)	0,93; 0,03	7,7 ±0,5	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄<0,001 P ₂₋₃ =0,11 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄<0,001	<0,001
	Друга (n=45)	0,98; 0,46	6,5 ±0,2		
	Третя (n=30)	0,88; 0,003	6,3±0,3		
	Контроль (n=30)	0,98; 0,71	4,9±0,2		
Глікози-льований Нb,%	Перша (n=32)	0,97; 0,57	7,2±0,7	P ₁₋₂ =0,07 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄<0,001 P ₂₋₃ =0,33 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄<0,001	<0,001
	Друга (n=45)	0,96; 0,09	6,8±0,6		
	Третя (n=30)	0,95; 0,13	6,5±0,8		
	Контроль (n=30)	0,97; 0,52	5,7±0,5		

Примітка. При значенні критерію W - $p > 0,05$ параметри мають нормальний розподіл. Виділені жирним шрифтом зміни при $p < 0,05$, які вважали достовірними

Зміни в системі гемостазу мають велике значення при вагітності у жінок з ЦД. При аналізі стану системи гемостазу у вагітних з ПД, обумовленим ЦД, були отримані такі результати (табл. 4.2).

У вагітних з ПГД відмічається скорочення часу рекальцифікації та зменшення АЧТВ, при приєднанні плацентарної дисфункції додатково визначаються скорочення протромбінового ($10,7 \pm 0,2$ с) та тромбінового часу ($14,9 \pm 0,1$ с), антитромбіну ($71,5 \pm 4,2$ %) та плазміногену (майже вдвічі $7,7 \pm 1,6$ г/л $\times 10^{-2}$), підвищення змісту фібриногену ($4,9 \pm 0,2$ г/л) та ПДФ (втричі - $15,5 \pm 2,3$ мг/л) порівняно з показниками контрольної групи ($<0,001$).

Зміни в сечі відбувалися, переважно, у жінок з передгестаційним діабетом – а саме: глюкозурією в 7 (21,9%) випадках, кетонурією - в 4 (12,5%), ацетонурією - у 3 (9,4%)%.

Привертав увагу той факт, що вагітні з ПГД мали середню тяжкість ЦД в стадії субкомпенсації. Діабетичну енцефалопатію мали 12 (54,5%) вагітних, кардіоміопатію – 10 (45,5%), універсальну ангіопатію – 22 (100%), нефропатію – 22 (100%), патологію щитоподібної залози - у 14 (63,6%), захворювання серця – у 8 (36,4%) та сечовивідних шляхів – також у 8 (36,4%)

Згідно з клінічним протоколом та Наказами МОЗ України разом з ендокринологом вагітним надавалися рекомендації щодо необхідної дієти, призначення препаратів інсуліну або його аналогів. У більшості випадків вагітні дотримувалися дієти №8 або №9 та отримували медикаментозне лікування ЦД: інсулін або його аналоги, актропід 10 ОД 3 рази, протофан 20 од 2 рази, новорапід п/з 7 од , п/о 8 од, п/в 7 од п/ш, трисіба 14 од в 22.00 та за іншими схемами, призначеними ендокринологом.

Таким чином, найбільш значущі відхилення в аналізах крові та сечі відмічалися у вагітних з передгестаційним ЦД, які були характерні для субкомпенсованого діабету та корегувалися за допомогою сучасних препаратів.

Таблиця 4.2

Стан системи гемостазу в обстежених вагітних

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
1	2	3	4	5	6
Час рекальцифікації, с	Перша (n=32)	0,97; 0,75	115,3±16,4*	P ₁₋₂ =0,13 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,001	<0,001
	Друга (n=45)	0,99; 0,93	121,4±7,4*		
	Третя (n=30)	0,97; 0,59	142,7±8,2		
	Контроль (n=30)	0,95; 0,22	180,1±11,5		
Тромбоцити	Перша (n=32)	0,97; 0,51	218,4±7,9	P ₁₋₂ =0,06 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,001	<0,001
	Друга (n=45)	0,91; 0,001	221,8±6,8		
	Третя (n=30)	0,95; 0,19	236,4±6,4		
	Контроль (n=30)	0,97; 0,52	274,6±9,6		
Протромбіновий час, с	Перша (n=32)	0,94; 0,06	10,7±0,2	P ₁₋₂ =0,08 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ =0,008	<0,001
	Друга (n=45)	0,98; 0,63	10,3±0,6		
	Третя (n=30)	0,97; 0,58	11,4±0,3		
	Контроль (n=30)	0,98; 0,81	12,8±0,4		
АЧТВ, с	Перша (n=32)	0,94; 0,08	24,0±1,5	P ₁₋₂ =0,38 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,001	<0,001
	Друга (n=45)	0,98; 0,73	24,6±1,3		
	Третя (n=30)	0,97; 0,65	28,3±1,2		
	Контроль (n=30)	0,97; 0,42	32,7±1,9		
Тромбіновий час, с	Перша (n=32)	0,99; 0,94	14,9±0,1	P ₁₋₂ =0,04 P ₁₋₃ =0,003 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ =0,02	<0,001
	Друга (n=45)	0,94; 0,03	14,5±0,3		
	Третя (n=30)	0,98; 0,87	16,8±0,4		
	Контроль (n=30)	0,97; 0,59	19,8±0,3		
Антитромбін III, %	Перша (n=32)	0,99; 0,95	71,5±4,2	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ =0,88 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,001	<0,001
	Друга (n=45)	0,98; 0,56	83,4±4,1		
	Третя (n=30)	0,97; 0,65	82,5±4,2		
	Контроль (n=30)	0,98; 0,89	101,4±5,0		
Плазміноген, г/л x 10 ⁻²	Перша (n=32)	0,97; 0,45	7,7±1,6	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ =0,32 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,001	<0,001
	Друга (n=45)	0,99; 0,93	9,9±1,2		
	Третя (n=30)	0,96; 0,29	9,3±1,0		
	Контроль (n=30)	0,96; 0,28	15,1±1,6		

1	2	3	4	5	6
Фібриноген, г/л	Перша (n=32)	0,92; 0,02	4,9±0,2	P ₁₋₂ =0,45	<0,001
	Друга (n=45)	0,98; 0,56	4,8±0,1	P₁₋₃<0,001	
	Третя (n=30)	0,98; 0,71	4,6±0,3	P₁₋₄<0,001	
	Контроль (n=30)	0,94; 0,08	3,1±0,3	P₂₋₃=0,03 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄<0,001	
ПДФ, мг/л	Перша (n=32)	0,95; 0,12	15,5±2,3	P₁₋₂<0,001	<0,001
	Друга (n=45)	0,98; 0,55	11,7±2,5	P₁₋₃<0,001	
	Третя (n=30)	0,98; 0,73	10,8±3,0	P₁₋₄<0,001	
	Контроль (n=30)	0,98; 0,90	5,9±0,8	P ₂₋₃ =0,49 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄<0,001	

Примітка. При значенні критерію W - $p > 0,05$ параметри мають нормальний розподіл. Виділені жирним шрифтом зміни при $p < 0,05$, які вважали достовірними.

4.2. Стан фетоплацентарного комплексу в обстежених вагітних

Наявність плацентарної дисфункції в обстежених вагітних встановлювали на підставі ультразвукового дослідження фетоплацентарного комплексу, доплерометричного дослідження маткових артерій, артерій пуповини, СМА згідно з такими критеріями: порушення гемодинаміки в судинах матково-плацентарно-плодового комплексу за даними доплерометрії; наявність ЗРП; незадовільні показники біофізичного профілю плода (невідповідність ступеня зрілості плаценти гестаційному терміну, зміни характеру серцевої діяльності, дихальних рухів, тонуусу плода, рухової активності плода, маловоддя, наявність ареаактивного нестресового тесту). Ультразвукове дослідження фето-плацентарного комплексу з доплерометрією матково-плацентарної та плодової гемодинаміки (у маткових артеріях, в артерії пуповини та середній мозковій артерії плода) проведено 137 жінкам, з яких 107 вагітних з цукровим діабетом (основна група) та 30 вагітних контрольної групи.

За даними УЗД усі плоди основної і контрольної групи знаходилися в повздовжньому положенні, головному передлежанні, передньому виді. Першу позицію займали 100 (93,5%) плодів основної групи та 27 (90%) - групи контролю. Біпаріетальний розмір плода становив відповідно в основній

та контрольній групі $97,3 \pm 2,5$ мм та $92,1 \pm 3,2$ мм, обвід голівки (НС) - $364,5 \pm 7,8$ мм та $341,3 \pm 5,4$ мм, обвід живота (АС) - $366,7 \pm 8,6$ та $337,9 \pm 6,8$ мм, довжина стегна (FL) $78,4 \pm 2,3$ мм та $76,5 \pm 1,8$ мм. Передбачувана вага плода дорівнювала 4050 ± 150 в основній групі та 3410 ± 75 - у контрольній ($p < 0,05$).

Необхідно відзначити, що ультразвуковими вісцеральними маркерами діабетичної фетопатії вважали: збільшення підшкірного жирового прошарку у плода в тім'яній ділянці голівки (подвійний контур), в ділянці шиї і живота; збільшення буккального індекса, гепатомегалія, спленомегалія, кардіомегалія/кардіопатія (рис.4.1). Частота виявлення діабетичної фетопатії у обстежених вагітних у групі передгестаційного ЦД дорівнювала 43,8%, а при ГД – 18,7%.



Рис.4.1. УЗД. Діабетична фетопатія у вагітної Л., історія пологів № 556.
Обличчя плода 32 тиж.

ЧСС плодів в обстежених групах вірогідно не відрізнялася та дорівнювала 148 ± 12 уд/хв, скорочення міокарду ритмічні, вихідні тракти розташовані типово, камери серця симетричні, врівноважені.

Плацента розташована по передній стінці у 75 (70,1%) вагітних основної та 25 (83,3%) контрольної групи, переважно на задній в 29,9% та 16,7% жінок відповідно ($p < 0,05$). Третій ступінь зрілості плаценти (за P.Granum) відзначалася у всіх обстежених вагітних. Товщина плаценти в основній групі дорівнювала $4,6 \pm 0,5$ см, у контрольній $3,1 \pm 0,3$ см ($p < 0,05$), хоча в 18,7% випадків зустрічалася гіпоплазія плаценти, переважно в жінок з ПГД.

Амніотичний індекс (АІ) був вірогідно нижче в жінок з ПГД - $11,7 \pm 0,5$ порівняно з групою контролю ($17,4 \pm 0,6$), та порівняно з жінками з ГД ($15,3 \pm 0,8$ см). Також привертало увагу те, що у 8 вагітних з ПГД (25%) відмічалось маловоддя (АІ дорівнював $5,1 \pm 0,7$ см).

Таким чином, ультразвукове дослідження фетоплацентарного комплексу у вагітних з ЦД дозволило визначити основні ультразвукові ознаки ПД за винятком ЗРП через наявність діабетичної фетопатії, яка буває частим ускладненням у жінок з ЦД.

Оцінка результатів доплерометричного дослідження фетоплацентарної гемодинаміки у жінок із ПД, обумовленою ЦД, дозволила встановити такі порушення у фетоплацентарному комплексі. В артерії пуповини виявлене достовірне підвищення пульсового індексу у вагітних з ЦД ($1,18 \pm 0,06$) відносно показника ПІ у вагітних жінок з контрольної групи ($0,82 \pm 0,07$) ($p < 0,05$). При доплерометричному дослідженні кровоплину у середній мозковій артерії (СМА) було виявлено достовірне зниження ($p < 0,05$) пульсаційного індексу у вагітних пацієнток із ПГД до $1,29 \pm 0,12$ порівняно з жінками, які мали фізіологічний перебіг гестаційного процесу ($1,85 \pm 0,16$). Статистично-вірогідний результат між жінками із плацентарною дисфункцією на тлі ЦД та вагітними з контрольної групи був виявлений й за показником систоло-діастолічного співвідношення у СМА ($2,1 \pm 0,1$ проти $3,6 \pm 0,3$) ($p < 0,05$). Результати проведеного доплерометричного дослідження плацентарно-плодового кровоплину, дали змогу встановити, що у жінок з плацентарною дисфункцією на тлі ПГД відзначалась порушення гемодинамічного забезпечення плода.

У вагітних з ГД без ознак ПД спостерігалось незначне зростання пульсаційного індексу в артерії пуповини ($0,98 \pm 0,09$) та його зменшення у басейні середньої мозкової артерії плода ($1,64 \pm 0,18$). Оцінка результатів доплерометричного дослідження фето-плацентарної гемодинаміки у жінок із ГД, ускладненою ПД, дозволила визначити такі показники у

фетоплацентарному комплексі. В артерії пуповини виявлене підвищення пульсового індексу (ПІ) ($1,09 \pm 0,05$) щодо показника ПІ у вагітних жінок з контрольної групи ($0,82 \pm 0,07$). Вірогідно відрізнявся результат між жінками із ГД та ПД та вагітними з контрольної групи за показником систоло-діастолічного співвідношення в СМА ($2,2 \pm 0,1$ та $3,6 \pm 0,3$) ($p < 0,05$). Подібна тенденція спостерігалася і при вивченні показника церебро-плацентарного співвідношення (ЦПС) ($3,6 \pm 0,2$ та $2,1 \pm 0,3$). При дослідженні кровоплину у середній мозковій артерії (СМА) було виявлено зниження ПІ у вагітних пацієнток із ГД з ПД ($1,35 \pm 0,08$) порівняно з жінками, які мали фізіологічний перебіг гестаційного процесу ($1,85 \pm 0,16$). Зазначені зміни доплерометричних показників можуть бути свідченням плацентарної дисфункції та порушення кровопостачання мозку плода. Збільшення СДВ за рахунок уповільнення швидкості кровоплину під час діастолі свідчило про наявність гемодинамічних розладів. Щодо дослідження маткових артерій, визначалося підвищення середнього ПІ в маткових артеріях у вагітних з плацентарною дисфункцією, як при передгестаційному діабеті ($0,76 \pm 0,05$), так і у випадках гестаційного діабету ($0,71 \pm 0,06$) порівняно з контрольними показниками ($0,69 \pm 0,07$), але ці відмінності не були достовірними.

Таким чином, результати проведеного доплерометричного дослідження плацентарно-плодового кровоплину, дали змогу встановити, що у жінок з плацентарною дисфункцією на тлі як ПГД, так і ГД відзначалось порушення гемодинамічного забезпечення плода, які відрізнялися залежно від типу ЦД.

Також було проведено вивчення особливостей показників *біофізичного профілю (БПП) та кардіотокографії (КТГ)* плода у жінок з плацентарною дисфункцією, обумовленою різними формами цукрового діабету. Обстеження вагітних проводилося в середньому в терміні $36,5 \pm 1,2$ (34; 38) тижнів вагітності під час комплексної допологової підготовки та розроблення плану ведення пологів та методу розродження.

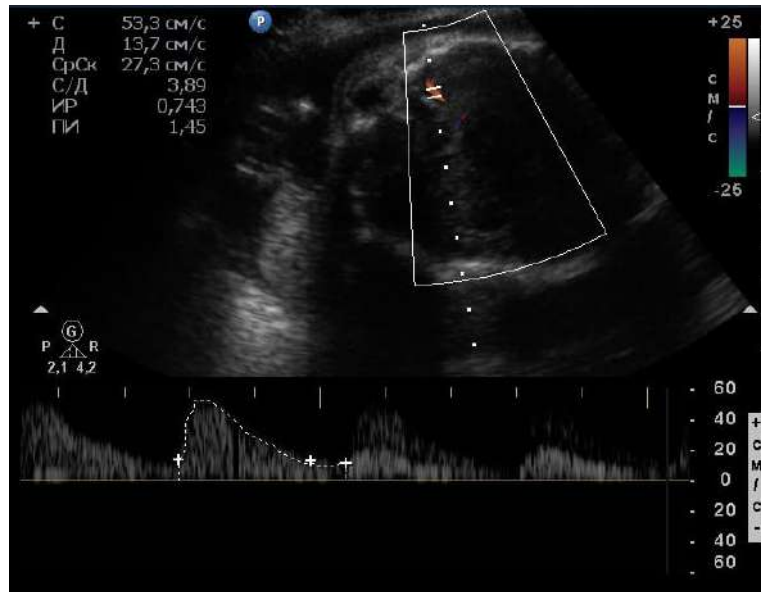


Рис.4.2. Допплерометрія СМА вагітної Ш., історія пологів № 839.
Діабетична фетопатія.

Середня оцінка БПП у вагітних з ЦД дорівнювала $8,3 \pm 0,2$ бала, що вірогідно відрізняється від показника контрольної групи ($p < 0,05$). БПП оцінювався у вагітних з ЦД як задовільний в 14,9 % випадків (16 вагітних), сумнівний в 64,4% (69 вагітних) і незадовільний в 20,6 % (22 вагітних) переважно через наявність плацентарної дисфункції.

Показник загальної оцінки БПП у вагітних контрольної групи становив $9,7 \pm 0,3$ бала. В основній групі загальна оцінка БПП була нижче ($8,3 \pm 0,2$ бала) за рахунок нестресового тесту та зниження дихальних рухів. Також звертає на себе увагу зниження рухової активності та тонуусу плода у вагітних з ПД, обумовленою ЦД, загальна оцінка БПП становила $7,8 \pm 0,4$ бала. При аналізі БПП у вагітних з ГД він дорівнював $9,2 \pm 0,2$ бала, а при ускладненні ПД - $8,6 \pm 0,4$ бала.

Отримані дані аналізу БПП доповнювалися результатами оцінки стану матково-плацентарного кровообігу, що дозволяло об'єктивно оцінити стан фетоплацентарного комплексу у вагітних з ЦД.

При проведенні КТГ урахували такі показники: базальна частота серцевих скорочень, зміни частоти серцевих скорочень (акцелерація,

децелерація), варіабільність серцевих скорочень. Результати КТГ за W.Fisher (1976) представлена на рис. 4.3.

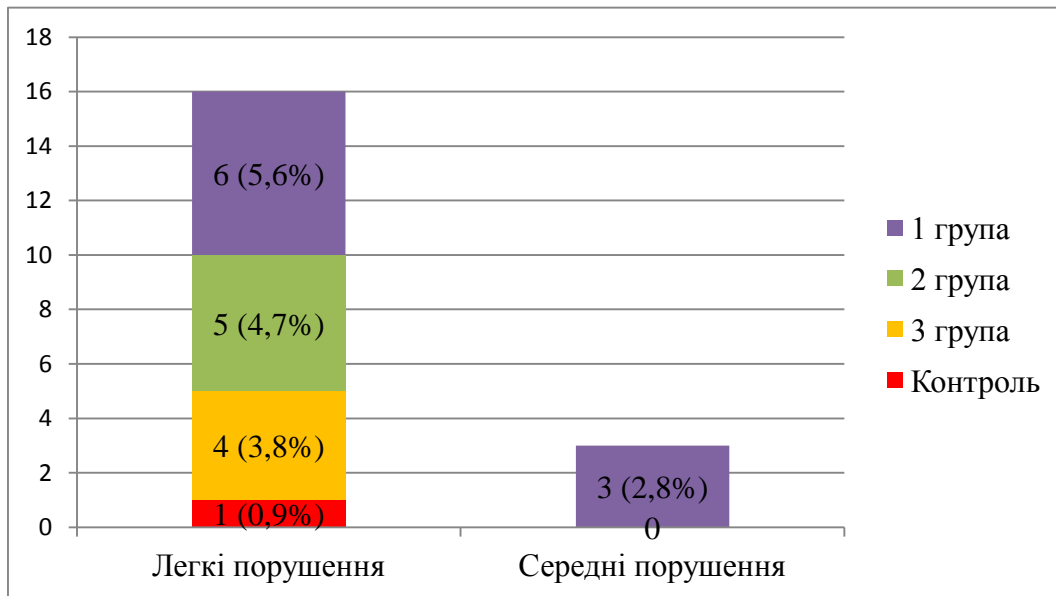


Рис. 4.3. Порушення КТГ в обстежених вагітних.

Як видно з представленого рисунку, порушення стану плоду спостерігалися переважно у 18 (16,8%) жінок основної групи та 1 (0,9%) - контрольної. Порушення легкого ступеня ($8,3 \pm 0,2$ балів) зустрічалися у жінок з ГД – 4 (3,85%), поєднанням ГД+ПД – 5 (4,7%) та у 6 (5,6%) вагітних з ПД, обумовленим ЦД. Порушення середнього ступеня тяжкості ($6,8 \pm 0,3$ бала) спостерігали у 3 (2,8%) вагітних з ПД, обумовленим ЦД.

За результатами обстеження 107 жінок основної групи у 77 (71,9%) вагітних було діагностовано плацентарну дисфункцію, з них 45 жінок з ГД та 32 - з ПГД. 30 (28,1%) вагітних з гестаційним діабетом не мали плацентарної дисфункції і склали групу порівняння.

Звертає на себе увагу стовідсоткова наявність ПД у вагітних з ПГД та 60% - у вагітних з ГД, що вказує на значний, але неравнозначний вплив різних типів ЦД на стан плода.

4.3. Результати мікробіологічного обстеження статевих шляхів вагітних

У результаті дослідження мікрофлори статевих шляхів жінок з ПГД та ГД шляхом аналізу мікробіоти піхви за допомогою мікроскопічного, бактеріологічного та імуноферментних методів були отримані такі результати (табл 4.3). За даними таблиці, чистота мазка з піхви у вагітних з ЦД у більшості випадків відповідала 3-му ступеню, за рахунок великої кількості лейкоцитів (більше $\frac{1}{2}$ поля зору) та переважної наявності коків, що достовірно відрізнялося від показників контрольної групи ($P < 0,001$).

За даними додаткових досліджень (бактеріологічного, імуноферментного) у вагітних з ПГД переважала бактеріальна інфекція (65,6%), кандидозна (43,8%), вірусна (25%), що вірогідно відрізнялося від результатів жінок групи контролю ($P < 0,00$). Серед бактеріальних збудників найчастіше зустрічалася стафілококова інфекція (34,3%), серед якої провідне місце посідав епідермальний стафілокок, меншою мірою, ентеробактерії — (21,9%), стрептококи (9,4%), що свідчить про дизбіоз в організмі вагітної. Змішані інфекції зустрічалися в кожній другій вагітній з ПГД і були представлені різними типами стафілококів в сполученні з кандидозом, ентеробактеріями, уреоплазмами та мікоплазми (табл. 4.4).

У вагітних з ГД бактеріальна флора зустрічалася в 40%, кандидозна — в 23,3%, вірусна - у 16,6%, що менше, ніж у вагітних з ПГД, але достатньо, щоб викликати інфекційні ураження матері та плода.

Таким чином, виявлені інфекційні агенти в піхві вагітних з ЦД свідчать про наявність кольпітів та загрозу розвитку хоріоамніонітів, тому застосування для підготовки до пологів катетеру Фолея або інших механічних методів нелогічне через можливість висхідного інфікування плода та його оболонок, розвитку запальних (септичних) ускладнень у пологах та післяпологовому періоді.

Таблиця 4.3

**Результати бактеріоскопічного дослідження піхвових виділень
обстежуваних жінок**

Ступінь чистоти піхви	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Показники мікробіоти піхви					
I - II	Перша (n=32)	8(25%)*	13,3-42,1	$\chi^2_{1-2}=0,62$	$P_{1-2}=0,43$
	Друга (n=45)	15(33,3%)*	21,4-47,9	$\chi^2_{1-3}=1,59$	$P_{1-3}=0,21$
	Третя (n=30)	12(40%)*	24,6-57,7	$\chi^2_{1-4}=12,59$	$P_{1-4}<0,001$
	Контроль (n =30)	21 (70%)	52,1-83,3	$\chi^2_{2-3}=0,53$ $\chi^2_{2-4}=9,69$ $\chi^2_{3-4}=4,06$	$P_{2-3}=0,47$ $P_{2-4}=0,002$ $P_{3-4}=0,04$
III- IV	Перша (n=32)	24(75%)*	57,9-86,8	$\chi^2_{1-2}=0,62$	$P_{1-2}=0,43$
	Друга (n=45)	30 (66,7%)*	52,1-78,6	$\chi^2_{1-3}=1,59$	$P_{1-3}=0,21$
	Третя (n=30)	18 (60%)*	42,3-75,4	$\chi^2_{1-4}=12,59$	$P_{1-4}<0,001$
	Контроль (n =30)	9 (30%)	16,7-47,9	$\chi^2_{2-3}=0,35$ $\chi^2_{2-4}=9,69$ $\chi^2_{3-4}=5,46$	$P_{2-3}=0,56$ $P_{2-4}=0,002$ $P_{3-4}=0,02$
Вміст лейкоцитів у піхвовому вмісті					
До 20	Перша (n=32)	1 (3,1%)	0,5-15,7	$\chi^2_{1-2}=3,10$	$P_{1-2}=0,08$
	Друга (n=45)	7 (15,6%)	7,7-28,8	$\chi^2_{1-3}=3,10$	$P_{1-3}=0,08$
	Третя (n=30)	9 (30%)	16,7-47,9	$\chi^2_{1-4}=38,03$	$P_{1-4}<0,001$
	Контроль (n =30)	24 (80%)	62,7-90,5	$\chi^2_{2-3}=2,24$ $\chi^2_{2-4}=30,83$ $\chi^2_{3-4}=15,15$	$P_{2-3}=0,14$ $P_{2-4}<0,001$ $P_{3-4}<0,001$
Менше ½ поля зору	Перша (n=32)	3 (9,4%)	3,2-24,2	$\chi^2_{1-2}=13,32$	$P_{1-2}<0,001$
	Друга (n=45)	22 (48,9%)	35,9-63,0	$\chi^2_{1-3}=12,40$	$P_{1-3}<0,001$
	Третя (n=30)	15 (50%)	33,2-66,9	$\chi^2_{1-4}=1,41$	$P_{1-4}=0,24$
	Контроль (n =30)	6 (20%)	9,5-37,3	$\chi^2_{2-3}=0,009$ $\chi^2_{2-4}=6,42$ $\chi^2_{3-4}=5,93$	$P_{2-3}=0,93$ $P_{2-4}=0,01$ $P_{3-4}=0,02$
Більше ½ поля зору	Перша (n=32)	13 (40,6%)	25,5-57,7	$\chi^2_{1-2}=0,74$	$P_{1-2}=0,39$
	Друга (n=45)	14 (31,1%)	19,5-45,7	$\chi^2_{1-3}=3,09$	$P_{1-3}=0,08$
	Третя (n=30)	6 (20%)	9,5-37,3	$\chi^2_{1-4}=15,42$	$P_{1-4}<0,001$
	Контроль (n =30)	0	-	$\chi^2_{2-3}=1,14$ $\chi^2_{2-4}=11,48$ $\chi^2_{3-4}=6,67$	$P_{2-3}=0,29$ $P_{2-4}<0,001$ $P_{3-4}=0,01$
Усе поле зору	Перша (n=32)	15 (46,9%)	30,9-63,6	$\chi^2_{1-2}=14,52$ $\chi^2_{1-3}=18,55$ $\chi^2_{1-4}=18,55$ $\chi^2_{2-3}=2,82$ $\chi^2_{2-4}=2,82$ $\chi^2_{3-4}=NaN$	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{1-4}<0,001$ $P_{2-3}=0,09$ $P_{2-4}=0,09$ $P_{3-4}=1,00$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-доставірність відмінностей досліджуваних груп.

Таблиця 4.4

Оцінка основних бактеріальних морфотипів та мікотичного, бактеріального та вірусного ураження обстежених вагітних

Показник	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Палички	Перша (n=32)	0	-	$\chi^2_{1-2}=3,80$	P₁₋₂=0,05
	Друга (n=45)	5 (11,1%)	4,8-23,5	$\chi^2_{1-3}=7,09$	P₁₋₃=0,008
	Третя (n=30)	6 (20%)	9,5-37,3	$\chi^2_{1-4}=51,02$	P₁₋₄<0,001
	Контроль (n =30)	27 (90%)	74,4-96,5	$\chi^2_{2-3}=1,14$ $\chi^2_{2-4}=45,79$ $\chi^2_{3-4}=29,69$	P₂₋₃=0,29 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄<0,001
Коки	Перша (n=32)	10 (31,3%)	18,0-48,6	$\chi^2_{1-2}=0,02$	P₁₋₂=0,89
	Друга (n=45)	18 (40%)	27,0-54,6	$\chi^2_{1-3}=0,03$	P₁₋₃=0,86
	Третя (n=30)	10 (33,3%)	19,2-51,2	$\chi^2_{1-4}=4,22$	P₁₋₄=0,04
	Контроль (n =30)	3 (10%)	3,5-25,6	$\chi^2_{2-3}=0,34$ $\chi^2_{2-4}=8,04$ $\chi^2_{3-4}=4,81$	P₂₋₃=0,56 P₂₋₄=0,005 P₃₋₄=0,03
Змішана	Перша (n=32)	22 (68,8%)	51,4-82,1	$\chi^2_{1-2}=2,39$	P₁₋₂=0,12
	Друга (n=45)	23 (51,1%)	37,0-65,0	$\chi^2_{1-3}=3,10$	P₁₋₃=0,08
	Третя (n=30)	14 (46,7%)	30,2-63,9	$\chi^2_{1-4}=31,97$	P₁₋₄<0,001
	Контроль (n =30)	0	-	$\chi^2_{2-3}=0,14$ $\chi^2_{2-4}=22,12$ $\chi^2_{3-4}=18,26$	P₂₋₃=0,71 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄<0,001
Мікотичне ураження	Перша (n=32)	14 (43,8%)	28,2-60,7	$\chi^2_{1-2}=0,86$	P₁₋₂=0,35
	Друга (n=45)	15 (33,3%)	21,4-47,9	$\chi^2_{1-3}=2,88$	P₁₋₃=0,09
	Третя (n=30)	7 (23,3%)	11,8-40,9	$\chi^2_{1-4}=16,95$	P₁₋₄<0,001
	Контроль (n =30)	0	-	$\chi^2_{2-3}=0,87$ $\chi^2_{2-4}=12,50$ $\chi^2_{3-4}=7,93$	P₂₋₃=0,35 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄=0,005
Бактеріальний вагіноз	Перша (n=32)	9 (28,1%)	15,6-45,4	$\chi^2_{1-2}=0,69$	P₁₋₂=0,41
	Друга (n=45)	9 (20%)	10,9-33,8	$\chi^2_{1-3}=3,26$	P₁₋₃=0,07
	Третя (n=30)	3 (10%)	3,5-25,6	$\chi^2_{1-4}=9,87$	P₁₋₄=0,002
	Контроль (n =30)	0	-	$\chi^2_{2-3}=1,34$ $\chi^2_{2-4}=6,82$ $\chi^2_{3-4}=3,16$	P₂₋₃=0,25 P₂₋₄=0,01 P₃₋₄=0,08
Бактеріальна інфекція	Перша (n=32)	21(65,6%)	48,3-79,6	$\chi^2_{1-2}=2,71$	P₁₋₂=0,10
	Друга (n=45)	21(46,7%)	32,9-60,9	$\chi^2_{1-3}=4,08$	P₁₋₃=0,04
	Третя (n=30)	12 (40%)	24,6-57,7	$\chi^2_{1-4}=20,2$	P₁₋₄<0,001
	Контроль (n =30)	3 (10%)	2,9-25,6	$\chi^2_{2-3}=0,33$ $\chi^2_{2-4}=11,12$ $\chi^2_{3-4}=7,20$	P₂₋₃=0,57 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄=0,008
Вірусне ураження	Перша (n=32)	8 (25%)	13,3-42,1	$\chi^2_{1-2}=0,59$	P₁₋₂=0,44
	Друга (n=45)	8(17,8%)	9,3-31,3	$\chi^2_{1-3}=0,65$	P₁₋₃=0,42
	Третя (n=30)	5 (16,6%)	7,3-33,6	$\chi^2_{1-4}=3,85$	P₁₋₄=0,05
	Контроль (n =30)	2 (6,6%)	1,8-21,3	$\chi^2_{2-3}=0,02$ $\chi^2_{2-4}=1,92$ $\chi^2_{3-4}=1,46$	P₂₋₃=0,90 P₂₋₄=0,17 P₃₋₄=0,23

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп.

4.4. Вміст гормонів та фосфатидилхоліну в крові обстежених вагітних

Для уточнення характерних змін у нейро-гуморальній ланці, відповідальній за підготовку організму жінки до пологів в обстежених вагітних було проведено вивчення деяких гормонів та фосфатидилхоліну. Отримані результати представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Вміст деяких гормонів та фосфатидилхоліну у крові обстежених вагітних

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
Інсулін, мкОд/мл	Перша (n=32)	0,94; 0,07	43,8±8,6	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ =0,004 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,001	<0,001
	Друга (n=45)	0,98; 0,68	28,7±3,8		
	Третя (n=30)	0,98; 0,80	24,3±3,1		
	Контроль	0,94; 0,09	11,4±2,1		
Прогестерон, нг/мл	Перша (n=32)	0,97; 0,46	392,2±23,0	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ =0,008 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ =0,004	<0,001
	Друга (n=45)	0,99; 0,83	287,4±25,6		
	Третя (n=30)	0,96; 0,40	248,7±17,2		
	Контроль	0,92; 0,02	181,9±16,7		
Естрадіол, нг/мл	Перша (n=32)	0,94; 0,05	17,4±1,3	P ₁₋₂ =0,007 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ =0,04 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ =0,1	<0,001
	Друга (n=45)	0,94; 0,03	19,2±0,5		
	Третя (n=30)	0,94; 0,07	21,6±1,1		
	Контроль	0,95; 0,19	22,5±0,7		
Простагландин F2α, нг/мл	Перша (n=32)	0,98; 0,76	130,8±7,5	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ =0,05 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,001	<0,001
	Друга (n=45)	0,98; 0,71	122,2±3,7		
	Третя (n=30)	0,97; 0,52	127,3±3,9		
	Контроль	0,93; 0,04	140,3±5,4		
Окситоцин, нг/мл	Перша (n=32)	0,96; 0,32	76,9±9,9	P ₁₋₂ =0,03 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,001	<0,001
	Друга (n=45)	0,97; 0,40	83,1±7,1		
	Третя (n=30)	0,96; 0,29	98,8±8,7		
	Контроль	0,97; 0,67	121,9±11,4		
ФХ, у.о.	Перша (n=32)	0,98; 0,83	27,3±0,9	P ₁₋₂ =1,0 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ =0,02	<0,001
	Друга (n=45)	0,99; 0,84	26,7±1,5		
	Третя (n=30)	0,92; 0,02	39,5±0,9		
	Контроль	0,95; 0,13	46,4±1,0		

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл. Виділені жирним шрифтом зміни при p <0,05, які вважали достовірними.

Результати гормонального обстеження вагітних з поєднанням ПГД та ПД продемонстрували такі результати: вміст прогестерону дорівнював $392,2 \pm 23,0$ нг/мл, що вдвічі перевищувало показник у контрольній групі - $181,9 \pm 16,7$ нг/мл ($p < 0,05$), зниження окситоцину в 1,6 раза - до $76,9 \pm 9,9$ нг/мл при ПД, обумовленою ЦД порівняно з контрольними показниками ($121,9 \pm 11,4$ нг/мл) ($P_{1-4} < 0,001$) відповідно.

Рівень ФХ був вірогідно знижений у вагітних з ПГД та ПД ($27,3 \pm 0,9$ у.о) в 1,7 раза порівняно з контрольною групою ($46,4 \pm 1,0$) ($P_{1-4} < 0,001$), і в 1,4 раза порівняно з вагітними без ознак ПД ($39,5 \pm 0,9$) ($P_{1-3} < 0,001$), що свідчить на порушення гомеостазу фосфоліпідів у крові вагітних з ПД. Таким чином, напередодні пологозбудження визначається високий рівень прогестерону у вагітних з ЦД при майже нормальних показниках ПГФ2а та відносній недостатності окситоцину і ФХ, що свідчить про можливість проведення успішної патогенетичної преіндукції з використанням ПГЕ2 та ліпідних комплексів.

Необхідно відзначити, що гормональні показники у вагітних з ГД також достовірно відрізнялися від нормативних показників, особливо при ускладненні вагітності плацентарною дисфункцією, зокрема це стосується показників прогестерону ($287,4 \pm 25,6$ нг/мл) ($P_{2-4} < 0,001$), окситоцину ($83,1 \pm 7,1$ нг/мл) ($P_{2-4} < 0,001$) та ПГФ2а ($122,2 \pm 3,7$ нг/мл) ($P_{1-4} < 0,001$), що може бути обумовлено приєднанням плацентарної дисфункції та змінами вмісту гормонів та ФХ під її впливом.

Таким чином, гормональні зміни в організмі вагітних з ПД, обумовленою ЦД перед розродженням свідчать про недостатню готовність до пологів за рахунок високих рівнів прогестерону та недостатності утеротоніків - окситоцину та ПГФ2а, порушень в обміну фосфоліпідів, зокрема фосфатидихоліну.

4.5. Маркери ендотеліальної дисфункції та ериптозу у вагітних

Дослідження ролі ендотеліальних факторів у генезі перинатальних ускладнень у вагітних протягом тривалого часу залишається актуальною проблемою [8, 73, 134, 166]. Тому вивчення ендотеліальних розладів у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом, має велике значення для оптимізації подальшого розродження.

Ураховуючи роль ендотеліальної складової у розвитку плацентарної дисфункції, було вирішено вивчити найбільш вагомі її показники, зокрема СЕФР, ендотелін-1, eNOS у вагітних з ПД, обумовленою різними типами ЦД.

Результати дослідження ендотеліальних факторів у вагітних з цукровим діабетом (n=40) залежно від наявності ПД та типу ЦД представлені в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
СЕФР пг/мл	Перша (n=15)	0,97; 0,87	69,4±2,4	P _{1,2} =0,33 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001 P _{2,3} <0,001 P _{2,4} <0,001 P _{3,4} <0,001	<0,001
	Друга (n=15)	0,92; 0,18	71,5±3,1		
	Третя (n=10)	0,96; 0,78	88,5±4,5		
	Контроль (n=10)	0,88; 0,14	119,2±5,1		
ЕТ-1 пг/мл	Перша (n=15)	0,98; 0,99	3,13±0,49	P _{1,2} <0,001 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001 P _{2,3} =0,003 P _{2,4} <0,001 P _{3,4} =0,83	<0,001
	Друга (n=15)	0,91; 0,14	1,61±0,17		
	Третя (n=10)	0,98; 0,94	1,09±0,21		
	Контроль (n=10)	0,93; 0,44	0,98±0,09		
eNOS пг/мл	Перша (n=15)	0,94; 0,33	58,0±1,4*	P _{1,2} <0,001 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001 P _{2,3} <0,001 P _{2,4} <0,001 P _{3,4} <0,001	<0,001
	Друга (n=15)	0,96; 0,61	62,7±1,5*		
	Третя (n=10)	0,91; 0,32	68,2±1,4		
	Контроль (n=10)	0,83; 0,37	82,5±1,9		

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл. Виділені жирним шрифтом зміни при p <0,05, які вважали достовірними.

Виявлене достовірне зниження сироваткового вмісту СЕФР у пацієток із ПД та ПГД (69,4±2,4 пг/мл) порівняно з вагітними з ГД (88,5±4,5 пг/мл) (P_{1,3}<0,001) та контрольними показниками (119,2±5,1 пг/мл) (P_{1,4}<0,001). Також

виявлене підвищення показників ET-1 у вагітних з ПГД та ПД ($3,13 \pm 0,49$ пг/мл) порівняно з жінками контрольної групи ($0,98 \pm 0,09$ пг/мл) ($P_{1-4} < 0,001$) та вагітними з діабетом, але без ПД ($1,09 \pm 0,21$ пг/мл) ($P_{1-3} < 0,001$). При дослідженні було виявлено зниження показника eNOS при ЦД та ПД ($58,0 \pm 1,4$ пг/мл), у вагітних з ЦД ($68,2 \pm 1,4$ пг/мл), у контрольній групі - $82,5 \pm 1,9$ пг/мл. Необхідно відзначити зміни ендотеліальних показників у вагітних з ПД, обумовленою ГД, які також вірогідно відрізнялися від контрольних показників ($P_{1-4} < 0,001$), що може свідчити про вплив плацентарної дисфункції на ендотеліальні показники у вагітних з різними типами ЦД.

Отримані нами дані про зміни ендотеліальних факторів демонструють вірогідну різницю в їх показниках у вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі діабету, що свідчить про їх залежність як від наявності ПД, так і від типу ЦД, зокрема при ПГД зазначені зміни були більш виразними, що може бути використано для ранньої діагностики порушень у фетоплацентарному комплексі, особливо за необхідності дострокового розродження.

Отже, зміни ендотеліальних факторів у крові вагітних з цукровим діабетом, зокрема SEФР, ET-1, eNOS, можуть слугувати ранніми маркерами розвитку плацентарної дисфункції, що потребує негайного обстеження плода та своєчасного розродження з використанням за необхідності індукції пологової діяльності для покращення материнських та перинатальних наслідків.

Для уточнення патогенезу ПД та її особливостей при різних типах ЦД у вагітних з цукровим діабетом було проведено вивчення процесів **ериптозу** у 40 вагітних з плацентарною дисфункцією та цукровим діабетом (15 вагітних з ПД, обумовленою ПГД, 15 вагітних з ПД, обумовленою ГД, та 10 вагітних з ГД без плацентарної дисфункції). До групи контролю залучено 12 вагітних без цукрового діабету та супутньої патології.

Результати вимірювань параметрів ериптозу методом проточної цитометрії наведені в таблиці 4.7 та на рисунках 4.4, 4.5, 4.6.

Таблиця 4.7

Показники індексів ериптозу в жінок із цукровим (ПГД) та гестаційним (ГД) діабетом, а також у контрольній групі

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
Відсоток анексин V-позитивних ериптотичних клітин, %	Перша (n=15)	0,97; 0,83	1,88±0,31	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄<0,001 P ₂₋₃ =0,08 P₂₋₄=0,008 P ₃₋₄ =0,92	<0,001
	Друга (n=15)	0,98; 0,95	1,24±0,25		
	Третя (n=10)	0,94; 0,51	0,91±0,18		
	Контроль (n=12)	0,97; 0,93	0,82±0,42		
Середня інтенсивність флуоресценції анексину V-FITC, а.у., а.у.	Перша (n=15)	0,94; 0,34	320,4±17,7	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄<0,001 P ₂₋₃ =0,90 P ₂₋₄ =0,16 P ₃₋₄ =0,60	<0,001
	Друга (n=15)	0,95; 0,55	246,3±27,4		
	Третя (n=10)	0,86; 0,08	253,5±21,3		
	Контроль (n=10)	0,91; 0,23	266,5±25,3		
Середня інтенсивність флуоресценції дихлорфлуоресцеїну, а.у.	Перша (n=15)	0,96; 0,72	353,2±20,9	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄<0,001 P ₂₋₃ =0,75 P ₂₋₄ =0,76 P ₃₋₄ =0,99	<0,001
	Друга (n=15)	0,92; 0,22	252,2±14,8		
	Третя (n=10)	0,92; 0,34	261,2±19,8		
	Контроль (n=12)	0,94; 0,49	260,3±25,6		

Примітка. При значенні критерію W - $p > 0,05$ параметри мають нормальний розподіл. Виділені жирним шрифтом зміни при $p < 0,05$, які вважали достовірними.

Для характеристики проявів ериптозу використовувалися наступні параметри. У жінок з передгестаційним ЦД у поєднанні з ПД було статистично значуще збільшення відсотку анексин V позитивних ериптотичних клітин ($1,88 \pm 0,31$) – у 2,29 рази, тобто фосфатидилсерин-відбиваючих ериптотичних циркулюючих еритроцитів ($p < 0,001$), і MFI анексину V-FITC в еритроцитах в 1,2 раза ($p < 0,001$) порівняно із групою контролю. Ці дані свідчать про активацію ериптозу вагітних з ПД, обумовленою ЦД. Більше того, ці пацієнтки мали вищі значення флуоресценції дихлорфлуоресцеїну ($p < 0,001$) порівняно з контрольною

групою (в 1,36 раза), що свідчило про гіперпродукцію активованих форм кисню (АФК) в еритроцитах.

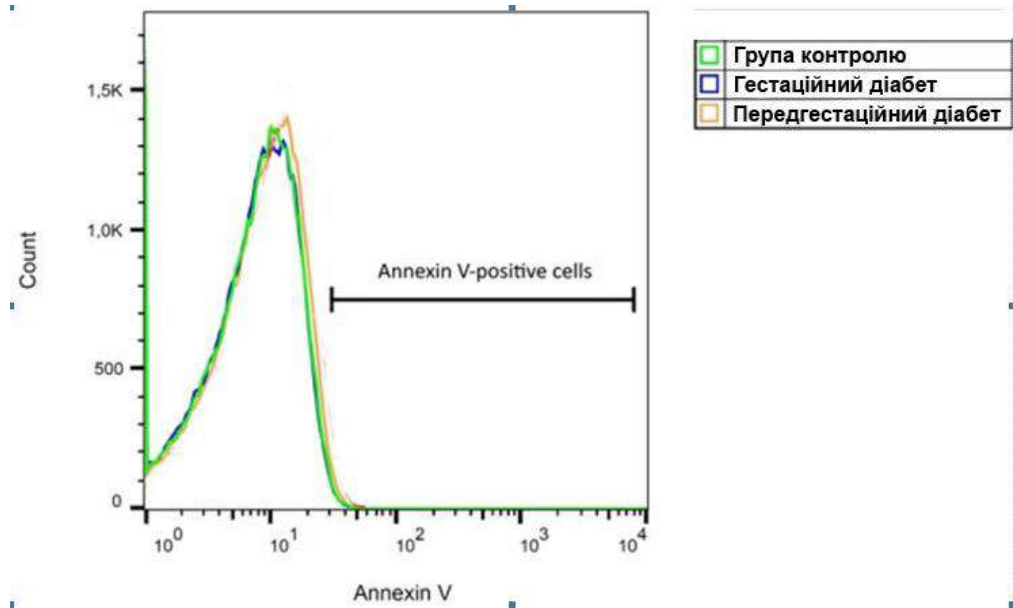


Рис. 4.4. Репрезентативні гістограми відображають флуоресценцію анексину-V-FITC в еритроцитах пацієнок із гестаційним цукровим діабетом, цукровим діабетом 1-го типу та контрольної групи. Показана стратегія виявлення субпопуляції анексин V-позитивних еритроцитичних клітин.

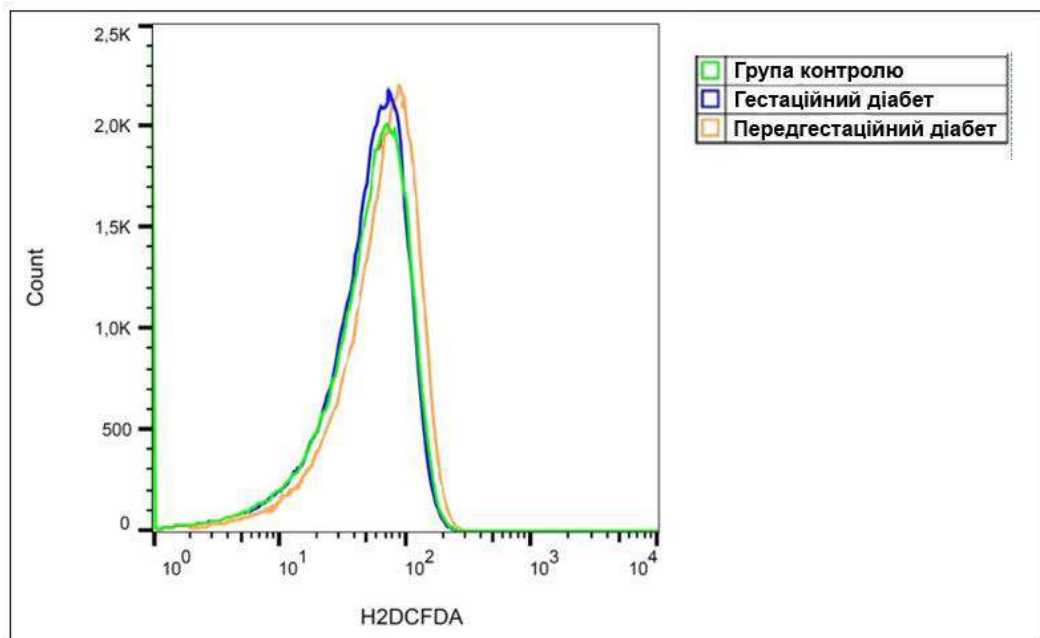


Рис. 4.5. Репрезентативні гістограми показують флуоресценцію дихлорфлуоресцеїну, яка відображає рівні внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК) в еритроцитах, зібраних пацієнок із гестаційним цукровим діабетом, цукровим діабетом 1-го типу та контрольної групи.

Було визначено, що у вагітних із ГД без ПД вищезазначені параметри достовірно не відрізнялися від групи контролю. Таким чином, можна припустити, що ГД не супроводжується виразною активацією ериптозу. Звертало на себе увагу підвищення кількості позитивного анексину V ($1,21 \pm 0,25$) при ПД, обумовлений ГД (в 1,85 раза).

Результати флуоресцентних вимірювань спектрів зонда O1O, пов'язаного з еритроцитами вагітних, представлені на рисунку 4.6.

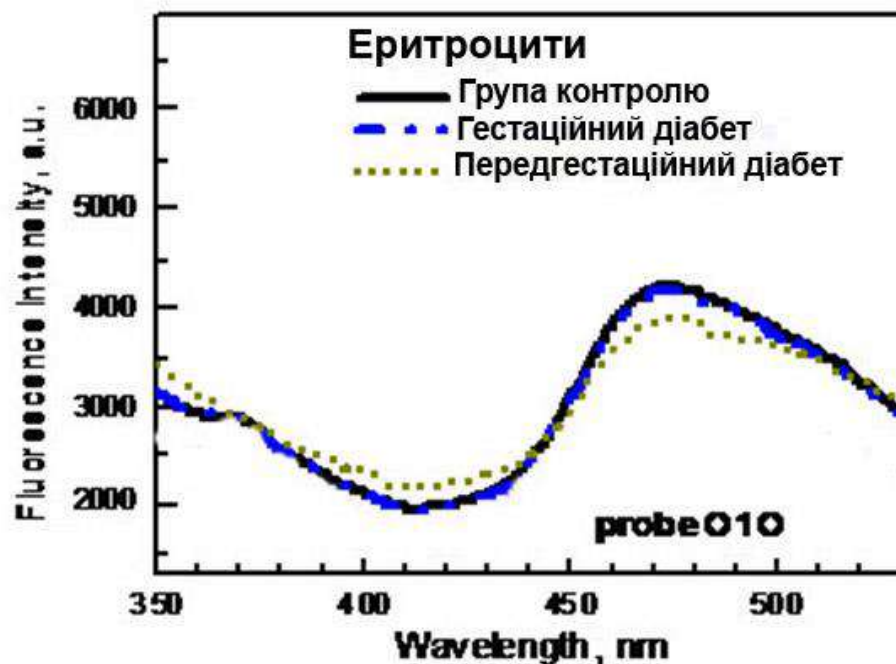


Рис. 4.6. Типові спектри флуоресценції зонда O1O в суспензіях еритроцитів.

У двосмугових спектрах флуоресценції зонда короткохвильова смуга флуоресценції є смугою нормальної форми зонда, а довгохвильова смуга належить флуоресценції фототаутомерної форми.

Порівняно зі спектрами флуоресценції зонда O1O в еритроцитах групи контролю у пацієток із ЦД спостерігаються помітні зміни у спектрах флуоресценції зонда. Зазначені зміни спектрів відображаються значним статистично значущим зменшенням відношення інтенсивності флуоресценції I_T^*/I_N^* (табл. 4.8). Такі зміни свідчать про більш високу гідратацію ділянки,

де знаходиться зонд. Крім того, можна відзначити, що короткохвильове зрушення (4 нм) максимуму флуоресценції (Т*) у разі ПГД є додатковим свідченням згаданого збільшення гідратації ділянки розташування зонда.

ГД не призвів до статистично значущих змін параметра, що характеризує флуоресценцію зонда О1О ($p > 0,05$). Спектри флуоресценції зонда О1О у мембранах еритроцитів, отримані від пацієток із ГД, збігалися з відповідними спектрами для групи контролю, що свідчить про відсутність змін у гідратації ліпідної мембрани еритроцитів.

Таблиця 4.8

**Співвідношення флуоресцентної інтенсивності IT*/IN*
(2-(2-гідроксифеніл)-5-феніл-1,3-оксазол) у мембранах еритроцитів жінок
із цукровим (ПГД) та гестаційним (ГД) діабетом, а також у контрольній
групі (M±SD)**

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
IT*/IN*	Перша (n=15)	0,96; 0,72	1,32 ± 0,07	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄<0,001 P ₂₋₃ =0,75 P ₂₋₄ =0,76 P ₃₋₄ =0,99	<0,001
	Друга (n=15)	0,92; 0,22	1,43 ± 0,12		
	Третя (n=10)	0,92; 0,34	1,45 ± 0,09		
	Контроль (n=12)	0,94; 0,49	1,48 ± 0,11		

Примітка. При значенні критерію W - $p > 0,05$ параметри мають нормальний розподіл. Виділені жирним шрифтом зміни при $p < 0,05$, які вважали достовірними.

Також необхідно відзначити, що різниця у співвідношенні IT*/IN* між пацієнтами з ПД, обумовленою ЦД, порівняно з ГД без ПД була статистично значущою ($p < 0,001$), що свідчить про вплив ЦД на стан мембран еритроцитів та виникнення ПД. ЦД значно змінює мембрану еритроцитів, органічно за рахунок фосфатидилсерину призводить до ПД, а ГД майже не змінює. Отримані результати можуть свідчити про можливість застосування ліпідних комплексів для відновлення мембран у вагітних з ПД, обумовленою ЦД, та покращення стану матері та плода напередодні пологів.

Таким чином, показники еритрозу, за даними проточної цитометрії у

вагітних з ЦД, свідчать про можливість їх використання для ранньої діагностики ПД та попередження перинатальних ускладнень. .

Резюме. Таким чином, при ПД, зумовленому різними формами ЦД, у вагітних спостерігається комплексне порушення гормонального статусу, фосфатидиліну, ендотеліальна дисфункція, зміни гемостазу та ериптозу на тлі інфекційних уражень пологових шляхів та порушення стану плода (за даними КТГ, БПП та доплерометрії), що може викликати утруднення в процесі пологів та спровокувати ускладнення як з боку матері, так і з боку плода. Ефективна преіндукція пологів у вагітних з ЦД з урахуванням клініко-патогенетичних аспектів плацентарної дисфункції та процесів ериптозу дозволить покращити виход пологів та знизити перинатальну захворюваність та смертність.

Матеріали, представлені в цьому розділі дисертації, відображені у таких наукових статтях:

1. Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ, Кондратова ІЮ, Овчаренко ОБ, Сафонов РА, та ін. Особливості ендотеліальних факторів у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Проблеми ендокринної патології. 2020;3:47-53.
2. Lazurenko VV, Borzenko IB, Lyashchenko OA, Ovcharenko OB, Tertyshnyk DYU. Modern diagnosis of placental dysfunction and its complications. Inter Collegas. 2021;3(8):182-7
3. Medvedeva MO, Tertyshnyk DY, Safonova IM, Lazurenko VV, Borzenko IB. Ultrasound investigation in pregnant women with diabetes mellitus. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(8):480-90.
4. Тертишник ДЮ, Бабійчук А.В. Підготовка вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією до пологів. В: Матеріали XVII Міжн. наук. конф. студ., мол. вчен. та фахів. «Актуальні питання сучасної медицини»; 2020 Бер 26-27; Харків. Харків: ХНУ ім.В.Н.Каразіна; 2020, с.236-7.
5. Білий ЄС, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ. Маркери плацентарної дисфункція у вагітних з екстрагенітальною патологією. В: Зб. мат. міжнар. наук.-практ. конф. «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання»; 2020 Вес 11-12; Дніпро. Дніпро, 2020, с.33-8.
6. Тертишник ДЮ, Лазуренко ВВ. Ендотеліальна дисфункція у вагітних з плацентарною недостатністю та цукровим діабетом. В: Матеріали міжн.

наук.-практ. конф. «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини ХХІ ст.»; 2020 Квіт 17-18; Одеса. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2020, с.42-7.

7. Тертишник ДЮ, Лазуренко ВВ, Борзенко ІБ. Процеси ериптозу у вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі гестаційного діабета. В: Мат. наук.-практ. онлайн-конф. з міжн. участю «Проточна цитометрія в експериментальній та клінічній медицині», 2021 Квіт 29-30; Харків. Харків: ХНМУ; 2021, с.25.
8. Bilyi Ye, Borzenko I, Tertyshnyk D. Early diagnosis of placental dysfunction in pregnant women with extragenital pathology. В: Proceedings of International Scientific Congress «ISIC-2020»; Kharkiv. Kharkiv; 2020, p.169-73.

Розділ 5

ПІДГОТОВКА ДО ПОЛОГІВ ТА РОЗРОДЖЕННЯ ВАГІТНИХ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

5.1. Оцінка готовності шийки матки до пологів з використанням цервікометрії та еластографії

Обговорюючи підготовку до пологів та оптимізацію розродження вагітних з ПД, обумовленою ЦД, необхідно зазначити, що ефективне завершення вагітності та пологів без ускладнень з боку матері та новонародженого залежить переважно від стану шийки матки напередодні пологів, оцінку якого проводять різними методами.

З метою визначення стану шийки матки, оцінювали її готовність до пологів за шкалою Бішопа (1964) [82] з урахуванням таких параметрів: положення шийки матки відносно провідної вісі малого тазу, її консистенція та довжина, розкриття каналу шийки матки (табл. 5.1). Шийка матки вважалася зрілою, якщо сумарна кількість балів була більше 6 балів, недостатньо зрілою - 3-5 балів, незрілою - 0-2 бали (табл.5.1).

Таблиця 5.1

Характеристика шийки матки перед пологами в обстежених вагітних за шкалою Бішопа

Показник	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
1	2	3	4	5	6
Положення шийки матки					
Зміщена до крижів	Перша (n=32)	29 (90,6%)	75,8-96,8	$\chi^2_{1-2}=2,20$	$P_{1-2}=0,14$
	Друга (n=45)	35 (77,8%)	63,7-87,5	$\chi^2_{1-3}=4,22$	$P_{1-3}=0,04$
	Третя (n=30)	21 (70%)	52,1-83,3	$\chi^2_{1-4}=51,08$	$P_{1-4}<0,001$
	Контроль (n=30)	-	-	$\chi^2_{2-3}=0,58$ $\chi^2_{2-4}=43,75$ $\chi^2_{3-4}=32,31$	$P_{2-3}=0,45$ $P_{2-4}<0,001$ $P_{3-4}<0,001$
1 - між крижками і провідною віссю тазу	Перша (n=32)	3 (9,4%)	3,2-24,2	$\chi^2_{1-2}=2,20$	$P_{1-2}=0,14$
	Друга (n=45)	10 (22,2%)	12,5-36,3	$\chi^2_{1-3}=4,22$	$P_{1-3}=0,04$
	Третя (n=30)	9 (30%)	16,7-47,9	$\chi^2_{1-4}=7,92$	$P_{1-4}=0,005$
	Контроль (n=30)	12 (40%)	24,6-57,7	$\chi^2_{2-3}=0,58$ $\chi^2_{2-4}=2,74$ $\chi^2_{3-4}=0,66$	$P_{2-3}=0,45$ $P_{2-4}=0,09$ $P_{3-4}=0,42$

1	2	3	4	5	6
2 - по вісі тазу	Перша (n=32)	0	-	$\chi^2_{1-2} = \text{NaN}$	$P_{1-2} = 1,0$
	Друга (n=45)	0	-	$\chi^2_{1-3} = \text{NaN}$	$P_{1-3} = 1,0$
	Третя (n=30)	0	-	$\chi^2_{1-4} = 27,06$	$P_{1-4} < 0,001$
	Контроль (n=30)	18(60%)	42,3-75,4	$\chi^2_{2-3} = \text{NaN}$ $\chi^2_{2-4} = 35,53$ $\chi^2_{3-4} = 25,71$	$P_{2-3} = 1,0$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
Консистенція шийки матки					
0 - щільна	Перша (n=32)	28(87,5%)	71,9-95,0	$\chi^2_{1-2} = 2,92$	$P_{1-2} = 0,09$
	Друга (n=45)	32(71,1%)	56,6-82,3	$\chi^2_{1-3} = 4,93$	$P_{1-3} = 0,03$
	Третя (n=30)	19(63,3%)	45,5-78,1	$\chi^2_{1-4} = 47,87$	$P_{1-4} < 0,001$
	Контроль (n=30)	0	-	$\chi^2_{2-3} = 0,50$ $\chi^2_{2-4} = 37,21$ $\chi^2_{3-4} = 27,81$	$P_{2-3} = 0,48$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
1 - розм'якшена	Перша (n=32)	3 (9,4%)	3,2-24,2	$\chi^2_{1-2} = 4,33$	$P_{1-2} = 0,04$
	Друга (n=45)	13(28,9%)	17,7-43,4	$\chi^2_{1-3} = 6,60$	$P_{1-3} = 0,01$
	Третя (n=30)	11(36,7%)	21,9-54,5	$\chi^2_{1-4} = 0,73$	$P_{1-4} = 0,39$
	Контроль (n=30)	5(16,7%)	7,3-33,6	$\chi^2_{2-3} = 0,50$ $\chi^2_{2-4} = 1,47$ $\chi^2_{3-4} = 3,07$	$P_{2-3} = 0,48$ $P_{2-4} = 0,23$ $P_{3-4} = 0,08$
2 - м'яка	Перша (n=32)	1 (3,1%)	0,5-15,7	$\chi^2_{1-2} = 1,42$	$P_{1-2} = 0,23$
	Друга (n=45)	-	-	$\chi^2_{1-3} = 0,95$	$P_{1-3} = 0,33$
	Третя (n=30)	-	-	$\chi^2_{1-4} = 40,91$	$P_{1-4} < 0,001$
	Контроль (n=30)	25 (83,3%)	66,4-92,7	$\chi^2_{2-3} = \text{NaN}$ $\chi^2_{2-4} = 56,25$ $\chi^2_{3-4} = 42,86$	$P_{2-3} = 1,00$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
Відкриття зовнішнього вічка (ВЗВ)					
0 - закрите	Перша (n=32)	23 (71,9%)	54,6-84,4	$\chi^2_{1-2} = 2,12$	$P_{1-2} = 0,15$
	Друга (n=45)	25 (55,6%)	41,2-69,1	$\chi^2_{1-3} = 0,98$	$P_{1-3} = 0,32$
	Третя (n=30)	18 (60%)	42,3-75,4	$\chi^2_{1-4} = 27,36$	$P_{1-4} < 0,001$
	Контроль (n=30)	2 (6,7%)	1,8-21,3	$\chi^2_{2-3} = 0,15$ $\chi^2_{2-4} = 18,67$ $\chi^2_{3-4} = 19,20$	$P_{2-3} = 0,70$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
1 - 1 см	Перша (n=32)	9 (28,1%)	15,6-45,4	$\chi^2_{1-2} = 2,12$	$P_{1-2} = 0,15$
	Друга (n=45)	20 (44,4%)	30,9-58,8	$\chi^2_{1-3} = 0,98$	$P_{1-3} = 0,32$
	Третя (n=30)	12 (40%)	24,6-57,7	$\chi^2_{1-4} = 0,98$	$P_{1-4} = 0,32$
	Контроль (n=30)	12 (40%)	24,6-57,7	$\chi^2_{2-3} = 0,15$ $\chi^2_{2-4} = 0,15$ $\chi^2_{3-4} = 0,00$	$P_{2-3} = 0,70$ $P_{2-4} = 0,70$ $P_{3-4} = 1,0$
2 - >2 см	Перша (n=32)	0	-	$\chi^2_{1-2} = \text{NaN}$	$P_{1-2} = 1,0$
	Друга (n=45)	0	-	$\chi^2_{1-3} = \text{NaN}$	$P_{1-3} = 1,0$
	Третя (n=30)	0	-	$\chi^2_{1-4} = 23,0$	$P_{1-4} < 0,001$
	Контроль (n=30)	16 (53,3%)	36,1-69,8	$\chi^2_{2-3} = \text{NaN}$ $\chi^2_{2-4} = 30,51$ $\chi^2_{3-4} = 21,82$	$P_{2-3} = 1,0$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
Місце знаходження передлеглої частини плода					
0 - рухома над входом в м/таз	Перша (n=32)	11(34,4%)	20,4-51,7	$\chi^2_{1-2} = 0,009$	$P_{1-2} = 0,93$
	Друга (n=45)	15(30%)	21,4-47,9	$\chi^2_{1-3} = 0,52$	$P_{1-3} = 0,47$
	Третя (n=30)	13(42,3%)	27,4-60,8	$\chi^2_{1-4} = 5,26$	$P_{1-4} = 0,02$
	Контроль (n=30)	3(10%)	3,5-25,6	$\chi^2_{2-3} = 0,77$ $\chi^2_{2-4} = 5,37$ $\chi^2_{3-4} = 8,52$	$P_{2-3} = 0,38$ $P_{2-4} = 0,02$ $P_{3-4} = 0,004$
1 - притиснута до входу в малий таз	Перша (n=32)	21(65,1%)	48,3-79,6	$\chi^2_{1-2} = 0,009$	$P_{1-2} = 0,93$
	Друга (n=45)	30(70%)	52,1-78,6	$\chi^2_{1-3} = 0,52$	$P_{1-3} = 0,47$
	Третя (n=30)	17(57,7%)	39,2-72,6	$\chi^2_{1-4} = 2,26$	$P_{1-4} = 0,13$
	Контроль(n=30)	14(46,7%)	30,2-63,9	$\chi^2_{2-3} = 0,77$ $\chi^2_{2-4} = 2,97$ $\chi^2_{3-4} = 0,60$	$P_{2-3} = 0,38$ $P_{2-4} = 0,09$ $P_{3-4} = 0,44$

1	2	3	4	5	6
2 - притиснута або фіксована у вході в малий таз	Перша (n=32)	0	-	$\chi^2_{1-2} = \text{NaN}$	$P_{1-2} = 1,0$
	Друга (n=45)	0	-	$\chi^2_{1-3} = \text{NaN}$	$P_{1-3} = 1,0$
	Третя (n=30)	0	-	$\chi^2_{1-4} = 17,55$	$P_{1-4} < 0,001$
	Контроль (n =30)	13(42,3%)	27,4-60,8	$\chi^2_{2-3} = \text{NaN}$ $\chi^2_{2-4} = 23,59$ $\chi^2_{3-4} = 16,60$	$P_{2-3} = 1,0$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп.

Так, розташування шийки дозоду від провідної вісі тазу (до крижів) констатовано у 85 (79,4%) жінок основної групи, переважно у вагітних з ПГД+ПД. Середнє її розташування достовірно переважало в жінок контрольної групи ($\chi^2_{1-4} = 7,92$; $P_{1-4} = 0,005$) та з ГД (30%) ($\chi^2_{1-3} = 4,22$; $P_{1-3} = 0,04$) порівняно із жінками з ПГД+ПД. Щільна консистенція шийки встановлена у 79 (73,8%) жінок основної групи, середня – у 27 (25,2%) жінок та м'яка – у 1 (1%) пацієток, в той час як у контрольній групі м'яка шийка матки спостерігалася в 83,3% ($\chi^2_{1-4} = 40,91$; $P_{1-4} < 0,001$). Довжина шийки матки більше 2 см була у 82 (76,6%) жінок основної групи, 1-2 см – у 25 (33,4%), у контрольній групі — у 50% 1-2 см, у 50% - менше 1см ($p < 0,05$). Розкриття каналу 1-2 см та більше діагностовано у 41 (38,3%) жінки основної та у 93,3% контрольної групи. У 66 (61,7%) жінок основної групи цервікальний канал шийки матки був закритий, що достовірно відрзнялося від показників контрольної групи ($\chi^2_{1-4} = 27,36$, $P_{1-4} < 0,001$; $\chi^2_{2-4} = 18,67$, $P_{2-4} < 0,001$; $\chi^2_{3-4} = 19,20$, $P_{3-4} < 0,001$).

Стан шийки матки за шкалою Бішопа коливався від 1,5 до 5,5 бала у більшості вагітних з ПД, обумовленою ЦД та ГД, що свідчило про недостатню зрілість шийки матки. У контрольній групі цей показник був більше 6 балів у 80% вагітних ($\chi^2_{1-4} = 41,77$, $P_{1-4} < 0,001$; $\chi^2_{2-4} = 52,94$, $P_{2-4} < 0,001$; $\chi^2_{3-4} = 40,0$, $P_{3-4} < 0,001$) (табл.5.2).

Таким чином, за шкалою Бішопа 6 (20%) жінок контрольної та майже всі вагітні з ЦД мали незрілу (72,3%) або недостатньо зрілу (27,7%) шийку матки.

Таблиця 5.2

Оцінка за шкалою Бішопа

Бали	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Менше 2 балів	Перша (n=32)	27(84,3%)	68,3-93,1	$\chi^2_{1-2}=0,88$	$P_{1-2}=0,35$
	Друга (n=45)	34(75,6%)	61,3-85,8	$\chi^2_{1-3}=5,77$	$P_{1-3}=0,02$
	Третя (n=30)	17 (56,7%)	39,2-72,6	$\chi^2_{1-4}=37,56$ $\chi^2_{2-3}=2,95$	$P_{1-4}<0,001$ $P_{2-3}=0,09$
	Контроль (n =30)	2(6,7%)	1,8-21,3	$\chi^2_{2-4}=34,22$ $\chi^2_{3-4}=17,33$	$P_{2-4}<0,001$ $P_{3-4}<0,001$
3-5 балів	Перша (n=32)	5(15,7%)	6,9-31,8	$\chi^2_{1-2}=0,88$	$P_{1-2}=0,35$
	Друга (n=45)	11(24,4%)	14,2-38,7	$\chi^2_{1-3}=5,77$	$P_{1-3}=0,02$
	Третя (n=30)	13(43,3%)	27,4-60,8	$\chi^2_{1-4}=0,07$ $\chi^2_{2-3}=2,95$	$P_{1-4}=0,79$ $P_{2-3}=0,09$
	Контроль (n =30)	4 (13,4%)	5,3-29,7	$\chi^2_{2-4}=1,39$ $\chi^2_{3-4}=6,65$	$P_{2-4}=0,24$ $P_{3-4}=0,01$
Більше 6 балів	Перша (n=32)	0	-	$\chi^2_{1-2}= \text{NaN}$	$P_{1-2}=1,0$
	Друга (n=45)	0	-	$\chi^2_{1-3}= \text{NaN}$	$P_{1-3}=1,0$
	Третя (n=30)	0	-	$\chi^2_{1-4}=41,77$ $\chi^2_{2-3}= \text{NaN}$	$P_{1-4}<0,001$ $P_{2-3}=1,0$
	Контроль (n =30)	24 (80%)	62,7-90,5	$\chi^2_{2-4}=52,94$ $\chi^2_{3-4}=40,0$	$P_{2-4}<0,001$ $P_{3-4}<0,001$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп.

Середній бал за Бішопом у групі ПГД+ПД становив $1,7 \pm 0,2$ бала, у групі ГД+ПД - $3,5 \pm 0,3$ бала, у групі ГД - $5,3 \pm 0,2$ бала, які вірогідно розрізнялися ($p < 0,05$). Середня оцінка шийки матки за шкалою Бішопа у вагітних з ЦД - $3,4 \pm 0,3$ бала. Середній бал у контрольній групі становив $8,8 \pm 0,6$ бала. Результати представлені в таблиці 5.3.

Після проведення преіндукції традиційним методом середня оцінка стану шийки матки за Бішопом становила $6,4 \pm 0,5$ бала. У групі ПГД+ПД - $5,3 \pm 0,4$ бала, у групі ГД+ПД - $6,5 \pm 0,2$ бала, у групі ГД - $7,3 \pm 0,3$ бала. Отримані результати є свідченням ефективності використання ПГЕ2 в підготовці шийки матки до пологів, але не завжди достатню, особливо в групі з ЦД та ПД, де шийка матки залишається незрілою.

Після проведення преіндукції комплексним методом середня оцінка стану шийки матки за Бішопом дорівнювала $8,8 \pm 0,3$ бала. У групі ПГД+ПД - $8,2 \pm 0,4$ бала, у групі ГД+ПД - $8,9 \pm 0,2$ бала, у групі ГД - $9,6 \pm 0,3$ бала.

Таблиця 5.3

Зрілість шийки матки за шкалою Бішопа (бали)

Групи	До преіндукції	Преіндукція ПГЕ2	ПГЕ2+ФХ
Перша (n=32)	1,7±0,2	5,3±0,4*	8,2±0,4*,**
Друга (n=45)	3,5±0,3	6,5±0,2*	8,9±0,2*,**
Третя (n=30)	5,3±0,2	7,3±0,3*	9,6±0,3*,**
Середній бал	3,4±0,3	6,4±0,5*	8,8±0,3*,**

* $p \leq 0,05$ - достовірно порівняно зі значеннями до преіндукції

** $p \leq 0,05$ - достовірно порівняно зі значеннями преіндукції ПГЕ2

Таким чином, проведення комплексної підготовки до пологів запропонованим методом дозволило покращити ступінь зрілості шийки матки та досягти контрольних значень.

Ураховуючи суб'єктивізм шкали Бішопа, вимірювання довжини шийки матки за допомогою *ультразвукової цервікометрії* вважається більш об'єктивним методом оцінки шийки матки. Отримані результати представлені на рис.5.1. та рис.5.2.

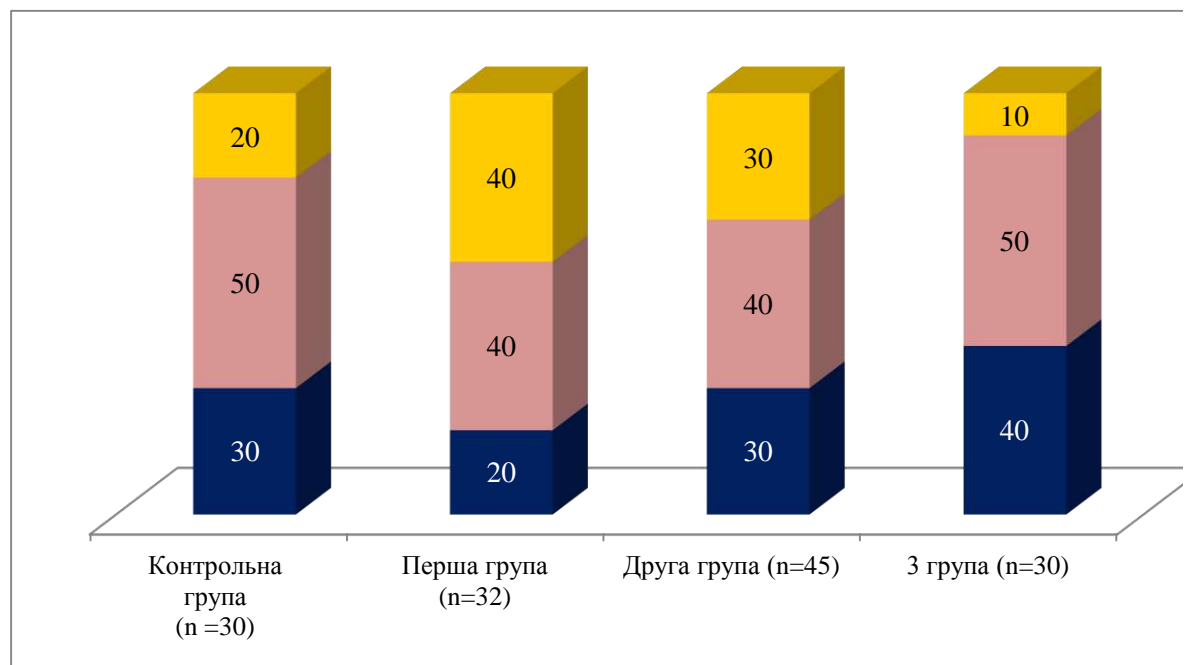


Рис.5.1. Довжина шийки матки при цервікометрії, %.

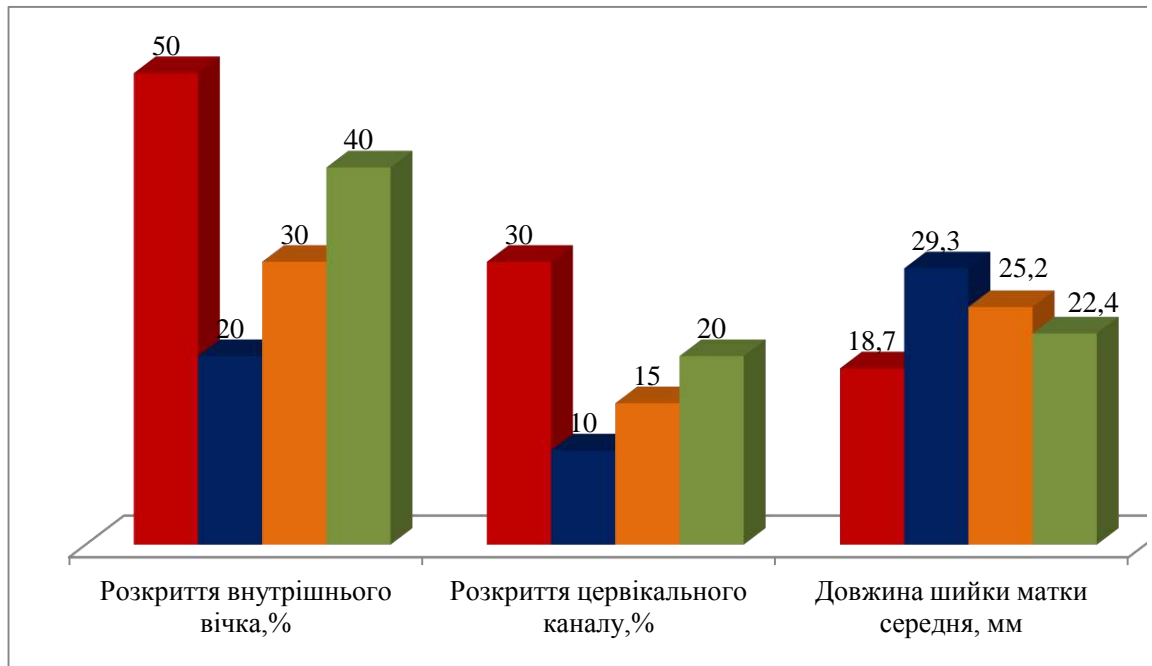


Рис.5.2. Результати цервікометрії в обстежених вагітних.

У контрольній групі довжина шийки матки наприкінці вагітності коливалася від 12 до 31 мм, у середньому становила $18,7 \pm 5,3$ мм. У жінок основної групи довжина шийки матки коливалася від 20 до 33 мм, у середньому дорівнювала $25,6 \pm 3,5$ мм. Необхідно відзначити, що довжина цервікального каналу у вагітних з ЦД та ПД дорівнювала $29,3 \pm 3,8$ мм, у вагітних з ГД та ПД - $25,2 \pm 4,1$ мм, у вагітних з ГД - $22,4 \pm 2,7$ мм, вірогідно не відрізняючись від контрольних показників ($p > 0,05$). Довжина шийки матки менше 25 мм вважалася перспективною для самостійного розродження. У контрольній групі кількість перспективних шийок становила 70%, при ПД та ЦД - 25% при ГД без ПД - 40%, що свідчить про неготовність більшості шийок до пологів у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом.



Рис.5.3. Довжина шийки матки у вагітної П., історія пологів № 416.

ЦД та ПД.

Після проведенні преіндукції стандартним та запропонованим нами методами отримані такі результати, представлені в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Результати цервікометрії (мм)

Групи	До преіндукції	Преіндукція ПГЕ2	ПГЕ2+ФХ
Перша (n=32)	29,3±3,8	25,9±2,6	21,6±3,8
Друга (n=45)	25,2±4,1	22,7±1,5	17,1±2,2
Третя (n=30)	22,4±2,7	19,3±2,9	10,5±1,9*
Середнє значення	25,6±3,5	22,6±2,3	16,4±2,6

* $p \leq 0,05$ - достовірно порівняно зі значеннями до преіндукції

Згідно з даними цервікометрії використання комплексного методу сприяє більш ефективному дозріванню шийки матки у вагітних з цукровим діабетом, у тому числі ускладненому плацентарною дисфункцією.

Отримані дані свідчать про об'єктивізацію одного з показників зрілості шийки матки - її довжини, але не характеризують її щільність, яка має важливе значення для результатів виходу пологів. З цією метою нами було проведено об'єктивне визначення щільності шийки матки із застосуванням *ультразвукової еластографії*.

У кожній групі була проведена якісна та кількісна оцінка щільності шийки матки до та після преіндукції традиційним та комплексним методом за допомогою ультразвукової еластографії (рис.5.4).

До преіндукції на всій протяжності або частково шийка матки забарвлювалася в синій колір, що свідчило про її щільність, після підготовки вона, як правило, забарвлювалася в зелений колір як еластична (фото, таблиця).



Рис.5.4. Соноеластографія скороченої шийки матки у вагітної В. з ЦД та ПД.
Історія пологів № 929.

Необхідно відзначити, що після використання ПГЕ2 відбувалося позеленіння тканин, однак синє забарвлення було наявним, що свідчило про щільність шийки матки та незадовільний ефект підготовки до пологів (рис.5.5). Після застосування ПГЕ2 та ФХ шийка матки мала майже однорідний зелений колір, що підтверджувалося кількісними показниками.



Рис.5.5. Соноеластографія шийки матки у вагітної В. з ЦД та ПД після використання ПГЕ2. Історія пологів № 929.

Таблиця 5.5

Показники жорсткості тканини шийки матки (кількісні)

Групи	До преіндукції	Преіндукція ПГЕ2	ПГЕ2+ФХ
Перша (n=32)	5,9±0,3	2,8±0,4*	1,5±0,3*
Друга (n=45)	3,7±0,2	1,6±0,2*	1,2±0,1*
Третя (n=30)	2,2±0,1	1,4±0,2*	1,1±0,2*
Середнє значення	3,8±0,3	1,9±0,3*	1,3±0,2*

* $p \leq 0,05$ - достовірно порівняно зі значеннями до преіндукції

Як видно з таблиці 5.5, традиційний метод покращив еластичність шийки (зменшивши коефіцієнт жорсткості - Strain Ratio) матки у вагітних з ЦД майже вдвічі, а комбінований — більше ніж в 3 рази, що свідчить про його високу ефективність у підготовці шийки матки. При чому, коефіцієнт жорсткості був тим нижче, чим більш зріла шийка була до початку індукції.

Таким чином, соноеластографічне дослідження в сполученні з ультразвуковим вимірюванням довжини шийки матки, забезпечує клінічно вірогідну та об'єктивну інформацію в прогнозуванні результатів підготовки до пологів у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом.

Таблиця 5.6

**Порівняльна характеристика шийки матки перед пологамі в
обстежених вагітних за шкалою Бішопа / вагінальне УЗД
(цервікометрія+еластографія)**

Показники	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=107)		
		Перша група (n=32)	Друга група (n=45)	Третя група (n=30)
Положення шийки матки				
зміщена до крижів між крижами та провідною віссю тазу по вісі тазу	- 12(40%)/ 15(50%) 18(60%)/ 15(50%)	29(90,6%)/ 27(84,4%) 3(9,4%)/ 5(15,6%) -	35(77,8%)/ 31(68,9%) 10(22,2%) 14(31,1%) -	21(70%)/ 19(63,3%) 9(30%) 11(46,7%) -
Консистенція шийки матки				
щільна розм'якшена м'яка	-/ 1(3,3%) 5(16,7%)/ 4(13,4%) 25(83,3%)	28 (87,5%)/ 25 (78,1%) 3 (9,4%)/ 6 (18,8%) 1 (3,1%)	32 (71,1%)/ 27 (60%) 13 (28,9%)/ 18 (40%) -	19 (63,3%)/ 16 (53,3%) 11 (36,7%)/ 14 (46,7%) -
Довжина шийки матки:				
більше 2см 1-2 см 1 см та менше	-/ 1 (3,3%) 15 (50%)/ 14 (46,7%) 15 (50%)	29 (90,6%)/ 23 (71,9%) 3 (9,4%)/ 9 (28,1%) -	33 (73,3%)/ 30 (66,7%) 12 (26,7%)/ 15 (33,3%) -	20 (66,7%)/ 18 (60%) 10 (33,3%)/ 12 (40%) -
Відкриття зовнішнього вічка				
закритий 1 см більше 2 см	2(6,7%) 12(40%) 16(53,3%)	23(71,9%) 9(28,1%) -	25(55,6%) 20(44,4%) -	18(60%) 12(40%) -
Оцінка за шкалою Бішопа				
менше 2 балів 3-5 балів більше 6 балів	2(6,7%)/ 5(16,7%) 4 (13,4%) 6(20%) 24 (80%) 19(63,3%)	27(84,3%) 22(68,8%) 5(15,7%) 10(31,2%) -	34(75,6%) 31(68,9%) 11(24,4%) 14(31,1%) -	17 (56,7%) 15(50%) 13(43,3%) 15(50%) -

Згідно з таблицею 5.6 цервікометрія більш достовірно визначає положення шийки матки, її довжину та розкриття цервікального каналу, еластографія свідчить про ступінь щільності тканин шийки матки, а разом зазначені методи дозволяють об'єктивно визначити зрілість, недостатню зрілість або незрілість шийки матки напередодні пологів. За відомостями об'єктивних даних, у жінок контрольної групи тільки 63,3% вагітних мали

зрілу шийку, у той час як за шкалою Бішопа - 80%. Недостатню зрілість шийки матки у вагітних з ЦД та ПД частіше виявляли за допомогою об'єктивних методів дослідження (31,1%) порівняно зі шкалою Бішопа (15%), що може бути обумовлено як суб'єктивізацією дослідження, так і ожирінням, що часто зустрічається серед вагітних з ЦД, яке утруднює вагінальне обстеження.

Таким чином, цервікометрію в сполученні з еластографією можна вважати більш надійним та об'єктивним методом оцінки зрілості шийки матки напередодні пологів, особливо у вагітних з ЦД. Показники недостатньої зрілості шийки матки у вагітних з ПГД можуть бути обумовлені більш раннім достроковим розродженням за акушерськими показаннями з боку матері або плода, зокрема плацентарною дисфункцією. Використання комплексного методу із застосуванням ФХ значно покращує стан шийки матки, підвищує відсоток зрілих шийок порівняно із застосуванням тільки ПГЕ2.

5.2. Підготовка до пологів вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом

Для визначення патогенетичного впливу комплексного методу підготовки шийки матки та оптимізації розродження було вирішено вивчити зміни показників гормонів, ендотелію, ериптозу та ФХ у вагітних з ПД, обумовленою ЦД та визначити їх роль у розвитку пологової діяльності. Вміст деяких гормонів та фосфатидиохолін в обстежених вагітних при застосуванні традиційного методу для підготовки до пологів представлено в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

**Вміст деяких гормонів та у вагітних з ЦД при застосуванні
традиційного метода преіндукції**

Показник	Група	До лікування	Після лікування	Достовірність відмінностей у групі
Прогестерон, нг/мл	1А (n=16)	393,5±21,8	190,4±13,3*	<0,01
	2А (n=20)	288,2±25,8	189,5±12,7*	
	3А (n =15)	249,3±23,4	186,3±14,2*	
	Контроль(n =30)	181,4±17,3	181,4±17,4	
Естрадіол, нг/мл	1А (n=16)	17,3±1,5	17,7±1,9	>0,05
	2А (n=20)	19,1±0,5	20,2±1,8	
	3А (n =15)	21,6±1,2	21,4±1,1	
	Контроль(n =30)	22,4±0,7	22,4±0,8	
Простагландин F2α, нг/мл	1А (n=16)	130,6±6,7	128,5±8,2	<0,05
	2А (n=20)	122,4±3,9	131,4±7,5*	
	3А (n =15)	127,7±4,2	137,2±6,9*	
	Контроль(n =30)	140,5±5,4	140,5±5,5	
Окситоцин, пг/мл	1А (n=16)	76,2±9,4	86,5±7,4*	<0,05
	2А (n=20)	83,5±6,9	89,6±5,2	
	3А (n =15)	99,2±7,3	102,8±6,1	
	Контроль(n=30)	121,8±11,5	121,8±11,6	
ФХ, у.о.	1А (n=16)	27,2±1,1	27,8±1,3	>0,05
	2А (n=20)	26,7±1,4	26,4±1,2	
	3А (n =15)	39,5±2,1	40,3±1,6	
	Контроль(n=30)	46,5±2,1	46,5±2,2	

Примітка. *Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

Під час аналізу змін гормонального стану у вагітних, яким використано для преіндукції ПГЕ2, привертає до себе увагу нормалізація гормонів, які відповідають за скорочувальну функцію матки під час пологової діяльності, зокрема прогестерону, естрадіолу, ПГФ2α, але недостатня нормалізація окситоцину та ФХ, особливо за наявності ПД. Результати вичення рівня гормонів у вагітних, яким для преіндукції був використаний комбінований метод представлені в таблиці 5.8.

Після комбінованого лікування, крім зниження прогестерону, спостерігалася нормалізація ПГФ2α, естрадіолу та окситоцину майже до контрольних показників. Звертає на себе увагу досягнення майже контрольних показників вмісту ФХ після застосування комплексної підготовки до пологів (45,4±1,3 та 46,5±2,1, відповідно).

Таблиця 5.8

Вміст деяких гормонів у вагітних з ЦД при застосуванні комплексного методу

Показник	Група	До лікування	Після лікування	Достовірність відмінностей у групі
Прогестерон, нг/мл	1В (n=16)	393,5±21,8	185,3±15,6*	<0,01
	2В (n=25)	288,2±25,8	171,8±16,8*	
	3В (n=15)	249,3±23,4	169,3±14,2*	
	Контроль(n=30)	181,4±7,3	181,4±7,3	
Естрадіол, нг/мл	1В (n=16)	17,3±1,5	21,7±1,2*	<0,05
	2В (n=25)	19,1±0,5	23,5±2,7*	
	3В (n=15)	21,6±1,2	22,8±1,4	
	Контроль(n=30)	22,4±0,7	22,4±0,7	
Простагландин F2α, нг/мл	1В (n=16)	130,6±6,7	148,1±8,3*	<0,05
	2В (n=25)	122,4±3,9	153,4±9,2*	
	3В (n=15)	127,7±4,2	157,2±10,4*	
	Контроль(n=30)	140,5±5,4	140,5±5,4	
Окситоцин, пг/мл	1В (n=16)	76,2±9,4	98,4±10,2*	<0,01
	2В (n=25)	83,5±6,9	101,6±7,7*	
	3В (n=15)	99,2±7,3	112,9±8,6*	
	Контроль(n=30)	121,8±4,5	121,8±4,5	
ФХ, у.о.	1В (n=16)	27,2±1,1	34,8±1,8*	<0,01
	2В (n=25)	26,7±1,4	35,9±1,6*	
	3В (n=15)	39,5±2,1	45,4±1,3	
	Контроль(n=30)	46,5±2,1	46,5±2,1	

Примітка. *Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

Проведено вивчення показників функції ендотелію, зокрема СЕФР, ET-1 та eNOS, зміни їх значень під впливом підготовки до пологів з використанням ПГЕ2 та ФХ, результати представлені в таблиці 5.9.

Аналіз представлених результатів привертає увагу до позитивного впливу комплексної терапії на показники ендотеліального статусу, - нормалізація СЕФР та eNOS, зниження ET-1, що свідчить про можливість зменшення спазму судин, покращення кровообігу та кровопостачання за рахунок впливу ФХ при ПД, обумовленій ЦД. Особливо це важливо при передгестаційному діабеті, коли судини значно пошкоджені та недостатньо розгалужені через вплив екстрагенітальної патології, що викликає

захворювання не тільки матері, а й плода через недостатнє функціонування фетоплацентарного комплексу (табл.5.10).

Таблиця 5.9

Результати дослідження ендотеліальних факторів в обстежених вагітних після традиційного лікування

Показник	Група	До лікування	Після лікування	Достовірність відмінностей у групі
СЕФР, пг/мл	Перша (n=16)	69,3±2,5	73,1±3,9*	<0,05
	Друга (n=16)	71,5±3,1	79,4±4,6*	
	Третя (n=16)	88,8±3,4	100,9±4,2*	
	Контроль (n=12)	119,6±5,2	119,6±5,2	
ЕТ-1, пг/мл	Перша (n=16)	3,12±0,41	2,91±0,25	>0,05
	Друга (n=16)	1,61±0,16	1,48±0,13	
	Третя (n=16)	1,07±0,20	1,06±0,17	
	Контроль (n=12)	0,97±0,18	0,97±0,18	
eNOS, пг/мл	Перша (n=16)	58,1±1,7	64,6±2,3*	<0,05
	Друга (n=16)	62,9±1,9	65,8±3,1	
	Третя (n=16)	68,3±1,6	72,4±2,5*	
	Контроль (n=12)	82,5±2,3	82,5±2,4	

Примітка. *Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

Таблиця 5.10

Результати дослідження ендотеліальних факторів в обстежених вагітних після комбінованого лікування

Показник	Група	До лікування	Після лікування	Достовірність відмінностей у групі
СЕФР, пг/мл	Перша (n=16)	69,3±2,5	89,2±5,1*	<0,01
	Друга (n=16)	71,5±3,1	90,7±2,9*	
	Третя (n=16)	88,8±3,4	107,6±2,7*	
	Контроль (n=12)	119,6±5,2	119,6±5,2	
ЕТ-1, пг/мл	Перша (n=16)	3,12±0,41	1,82±0,34*	<0,05
	Друга (n=16)	1,61±0,16	1,15±0,12*	
	Третя (n=16)	1,07±0,20	1,04±0,19	
	Контроль (n=12)	0,97±0,18	0,97±0,18	
eNOS, пг/мл	Перша (n=16)	58,1±1,7	69,2±2,6*	<0,05
	Друга (n=16)	62,9±1,9	72,5±2,9*	
	Третя (n=16)	68,3±1,6	80,2±3,1*	
	Контроль (n=12)	82,5±2,3	82,5±2,5	

Примітка. *Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

Результати проточно-цитометричних вимірювань параметрів ериптозу залежно від методу підготовки до пологів представлені в табл. 5.11 та табл.5.12.

Таблиця 5.11

Результати дослідження параметрів ериптозу в обстежених вагітних після традиційного лікування

Показник	Група	До лікування	Після лікування	Достовірність відмінностей у групі
Відсоток анексин V-позитивних ериптотичних клітин, %	Перша (n=7)	1,84 ± 0,91	1,82±0,67	>0,05
	Друга (n=7)	1,21 ± 0,45,	1,20±0,39	
	Третя (n=5)	0,92±0,18	0,96±0,15	
	Контроль (n=12)	0,88 ± 0,29	0,88 ± 0,30	
Середня інтенсивність флуоресценції анексину V-FITC, а.у.	Перша (n=7)	321,7±30,3	319,9±17,4	>0,05
	Друга (n=7)	248,9±26,5	254,5±23,9	
	Третя (n=5)	253,6±21,2	249,4±18,9	
	Контроль (n=12)	268,3±29,2	268,3± 29,3	
Середня інтенсивність флуоресценції дихлорфлуоресцеїну, а.у.	Перша (n=7)	351,1±27,4	342,9±24,5	>0,05
	Друга (n=7)	255,6±21,2	251,7±16,3	
	Третя (n=5)	261,4±20,8	259,4±15,6	
	Контроль (n=12)	266,8±23,3	266,8±23,4	
Співвідношення інтенсивність флуоресценції IT*/IN* 2 -(2(-hydroxy-phenyl) -5-phenyl-1,3-oxazole, а.у.	Перша (n=7)	1,32±0,07	1,33±0,09	>0,05
	Друга (n=7)	1,43±0,12	1,44±0,09	
	Третя (n=5)	1,45±0,09	1,43±0,05	
	Контроль (n=12)	1,48±0,11	1,48±0,12	

Примітка. *Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

Згідно з отриманими даними, ПГД+ПД був пов'язаний зі статистично значущим підвищенням кількості анексин V-позитивних, іншими словами PS-відображаючих ериптотичних циркулюючих еритроцитів ($p < 0,05$) і MFI анексину V-FITC в еритроцитах ($p < 0,05$), що свідчить про активацію ериптозу у вагітних з ПГД+ПД. Крім того, у цих пацієнток були більш високі значення MFI флуоресценції DCF ($p < 0,05$) порівняно з контрольними суб'єктами (351,1±27,4 проти 266,8±23,3, відповідно), що свідчило про надмірну продукцію ROS в еритроцитах. Зміни ериптозу у вагітних з ПД на тлі ГД були менш виразними, а у пацієнток з ГД не відрізнялися від контрольних показників.

Таблиця 5.12

Результати дослідження параметрів ериптозу в обстежених вагітних після комбінованого лікування

Показник	Група	До лікування	Після лікування	Достовірність відмінностей у групі
Відсоток анексин V-позитивних ериптотичних клітин, %	Перша (n=8)	1,84 ± 0,91	1,32±0,43	<0,05
	Друга (n=8)	1,21 ± 0,45	0,91±0,08	
	Третя (n=5)	0,92±0,18	0,89±0,22	
	Контроль (n=12)	0,88 ± 0,29	0,88 ± 0,31	
Середня інтенсивність флуоресценції анексину V-FITC, а.у.	Перша (n=8)	321,7±30,3	272,5±22,3*	<0,05
	Друга (n=8)	248,9±26,5	242,1±19,3	
	Третя (n=5)	253,6±21,2	257,1±14,6	
	Контроль (n=12)	268,3±29,2	268,3± 29,4	
Середня інтенсивність флуоресценції дихлорфлуоресцеїну, а.у.	Перша (n=8)	351,1±27,4	283,7±20,4*	<0,05
	Друга (n=8)	255,6±21,2	258,4±14,7	
	Третя (n=5)	261,4±20,8	263,2±13,8	
	Контроль (n=12)	266,8±23,3	266,8±23,5	
Співвідношення інтенсивність флуоресценції ІТ*/ІН* 2 -(2(-hydroxy-phenyl) -5-phenyl-1,3-oxazole, а.у.	Перша (n=8)	1,32±0,07	1,44±0,06*	<0,05
	Друга (n=8)	1,43±0,12	1,49±0,07	
	Третя (n=5)	1,45±0,09	1,47±0,08	
	Контроль (n=12)	1,48±0,11	1,48±0,13	

Примітка. *Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

Традиційне лікування вірогідно не змінювало показники ериптозу у вагітних з ПД, обумовленою ЦД. Водночас комплексне лікування із застосуванням ФХ сприяло нормалізації показників ериптозу, особливо відсотку анексин V-позитивних ериптотичних клітин, який вірогідно зменшувався в 1,4 раза майже до контрольних показників (272,5±22,3 проти 268,3± 29,4, p<0,05) та співвідношення інтенсивності флуоресценції ІТ*/ІН* 2 -(2(-hydroxy-phenyl) -5-phenyl-1,3-oxazole, а.у. Різниця у співвідношенні ІТ* / ІН* залежно від методу підготовки до пологів між жінками з ЦД і ГД була статистично значущою (p <0,05), що може свідчити про вплив ФХ на стан мембран еритроцитів.

Таким чином, зміни гормонального, ендотеліального та ериптотичного статусу вагітних залежать від типу діабету, наявності плацентарної дисфункції та впливу методу преіндукції. Найбільш виразні зміни

спостерігалися в жінок з ЦД та ПД, ефективною преіндукцією була комплексна з використанням ПГЕ2 та ФХ, яка патогенетично впливала на стан еритроцитів та фактори ендотелію.

5.3. Перебіг пологів та результати розродження вагітних

У результаті проведеної підготовки до пологів за допомогою ПГЕ2 (1мг динопростону в заднє склепіння піхви) пологова діяльність самостійно розпочалась упродовж 24 годин від моменту застосування методу у 4 (25%) жінок 1А групи, у 10 (50 %) жінок 2А групи та у 10 (66,7%) жінок 3 А групи, усього спонтанна пологова діяльність розпочалась у 24 (47,1%) жінок, яким підготовку проведено за допомогою ПГЕ2 (табл. 5.14).

Якщо пологова діяльність не розпочалась самостійно протягом 24 годин після застосування ПГЕ2, то проводили індукцію пологів, яка включала запропонований нами алгоритм: амніотомія, епідуральна анестезія після введення половинної дози 2,5 ОД окситоціну замість 5 ОД (власна розробка, на яку отриманий патент), до якої було залучено 5 вагітних групи 1А, 6 жінок групи 2А, 3 вагітних з ГД групи 3А. Усього індукцію з виходом пологів через природні родові шляхи отримали 14 (27,5%) вагітних, яким для підготовки до пологів використовували ПГЕ2.

Кесарів розтин проведено 13 вагітним (25,4%), з них: 7 жінкам групи 1А, 4 вагітних – групи 2А, 2 – групи 3А. Причиною кесаревого розтину були слабкість пологової діяльності - 4 випадки (7,8%), клінічно вузький таз — 2 випадки (3,9%), дистрес плода -7 випадків (13,7%).

Таким чином, після проведення підготовки до пологів за допомогою простагландинів групи Е2 упродовж першої доби самостійно народили майже кожна друга вагітна (47,1%) жінка, кожна третя вагітна (27,5%) народила після індукції пологів за допомогою окситоціну в поєднанні з амніотомією, а кожній четвертій жінці (25,4%) розродження виконано шляхом КС у зв'язку з неефективністю стимуляції пологів або дистресу

плода.

Результати розродження вагітних, підготовка до пологів яким проводилася за допомогою ПГЕ2, представлена в таблиці 5.13.

Таблиця 5.13

Спосіб розродження (вихід пологів) у жінок з преіндукцією ПГЕ2

Спосіб розродження	Група 1А n=16	Група 2А n=20	Група 3А n=15	Усього n=51
Самостійні пологи	4(25%)	10(50%)	10(66,7%)	24 (47,1%)
Індукція ефективна	5 (31,3%)	6 (30%)	3(20%)	14 (27,5%)
Кесарів розтин	7 (43,8%)	4(20%)	2(13,3%)	13 (25,4%)

Необхідно відзначити, що самостійні пологи переважали в жінок з ГД, не обтяженим ПД (66.7%). За наявності ПД спонтанні пологи після застосування ПГЕ2 розвилися у кожній четвертій вагітній з ПД, обумовленою ЦД та в кожній другій вагітній з ПД, обумовленою ГД. Індукція пологів здійснювалася переважно в групах вагітних з ПД і була майже однаковою як при ЦД, так і при ГД відповідно (31,3% та 30%). Кесарів розтин найчастіше виконувався у вагітних з ПД, обумовленою ЦД (43,8%), у вагітних з ГД цей показник був вдвічі нижчим.

У результаті преіндукції комплексним методом спонтанна пологова діяльність розпочалася у 40 (71,4%) жінок. Кесарів розтин виконано 5 (8,9%) жінкам, індукція проведена 11 (19,7%) вагітним. Результати розродження вагітних, підготовка для розродження яким проводилася за допомогою комплексного методу, представлені в таблиці 5.14.

Таблиця 5.14

Спосіб розродження у жінок з преіндукцією комплексним методом

Спосіб розродження	Група 1В n=16	Група 2В n=25	Група 3В n=15	Усього пп=56
Самостійні пологи	9 (56,2%)	18 (72%)	13 (86,7%)	40 (71,4%)
Індукція	4 (25%)	5 (20%)	2 (13,3%)	11 (19,7%)
Кесарів розтин	3 (18,8%)	2 (8%)	-	5 (8,9%)

Звертає на себе увагу, що частота кесаревого розтину була переважно в 3 жінок з ЦД+ПД (18,8%), але його частота була нижче, ніж частота пологів через природні шляхи спонтанно у 9 (56,2%) вагітних або за допомогою індукції у 4 (25%) жінок. У вагітних з ГД+ПД спонтанні пологи дорівнювали 72% (18 жінок), індукція — у 5 (20%), кесарів розтин — у 2, який становив 8%. Показаннями до кесаревого розтину були клінічно вузький таз у 3 випадках (5,3 %), слабкість пологової діяльності, яка не піддавалася лікуванню — в 1 випадку (1,8%) та гострий дистрес плода в 1 випадку (1,8%). Усі випадки кесаревого розтину були переважно в жінок з ПД. Усі жінки з ГД без ПД народили самостійно протягом доби після застосування комплексного методу підготовки до пологів: без індукції — 13 жінок (86,7%), індукцію використано в 2 (13,3%) випадках.

Таким чином, в основній групі (жінки з ЦД та ПД) самостійно народили 64 (59,8%) жінки, з них без ПД 23(21,5%), за допомогою індукції 25 (23,4%), з них без ПД - 5 (4,7%); кесарів розтин виконано 18 (16,8%), з них без ПД - 2 (1,9%). ПД підвищує відсоток індукції та кесарського розтину.

Порівнюючи вихід пологів залежно від методу преіндукції було визначено, самостійно народили 24 (47,1%) жінки з ПГЕ2, з них 14 з ПД та 40 (71,4%) жінок з ПГЕ2+ФХ, з них 27 з ПД; індукцію проведено у 14 (27,5%) з ПГЕ2, з них з ПД -11, та 11 (19,7%) з ПГЕ2+ФХ, з них з ПД- 2 (13,3%); кесарів розтин виконано 13(25,4%) жінкам з ПГЕ2, з них 11 з ПД та 5 (8,9%) з ПГЕ2+ФХ, всі з ПД. Таким чином, більшість розроджених жінок

шляхом кесаревого розтину та індукції пологів відбувалося у вагітних з ПД, ефективність застосування ФХ проявилася в більшій кількості самостійних пологів, зниження частоти кесаревих розтинів.

Під час пологів постійно проводився КТГ-моніторинг параметрів серцевої діяльності плода, скорочувальної активності матки. Завдяки КТГ були визначені такі ускладнення пологів, як слабкість пологової діяльності, дистрес плода, що й було показанням для кесаревого розтину. Дистрес плода визначено за допомогою КТГ у 28 вагітних основної групи (26,1%). Дистрес плода найчастіше зустрічався у вагітних з ПД, обумовленою ЦД (43,8%), за наявності ПД у вагітних з ГД (22,2%), а у вагітних з ГД без ознак ПД - тільки у 13,3% жінок. Залежно від методу підготовки до пологів, при застосуванні ПГЕ2 дистрес плода виявлено у 8 (22,2%), а при комплексному методі - у 3 (8,3%) плодів. Показанням до кесаревого розтину був дистрес плода у 7 (13,7%) вагітних з традиційною преіндукцією, з них 4 жінок з ПД на тлі ПГД, 3 вагітні з ПД на тлі ГД.

Необхідно відзначити, що, за даними доплерометрії, у вагітних з ПД, обумовленою ЦД, яка виконувалася безпосередньо в першому періоді пологів спостерігалось зростання ПІ в артерії пуповини - $1,18 \pm 0,06$ ($P_{1-4} < 0,001$) порівняно з контрольними показниками та його зменшення у басейні середньої мозкової артерії плода - $1,29 \pm 0,14$ ($P_{1-4} < 0,001$) порівняно з контрольними показниками переважно у жінок груп 1А (70%) та 2А (50%), що підтверджує наявність порушень фето-плацентарного кровообігу, обумовлених плацентарною дисфункцією (табл.5.15).

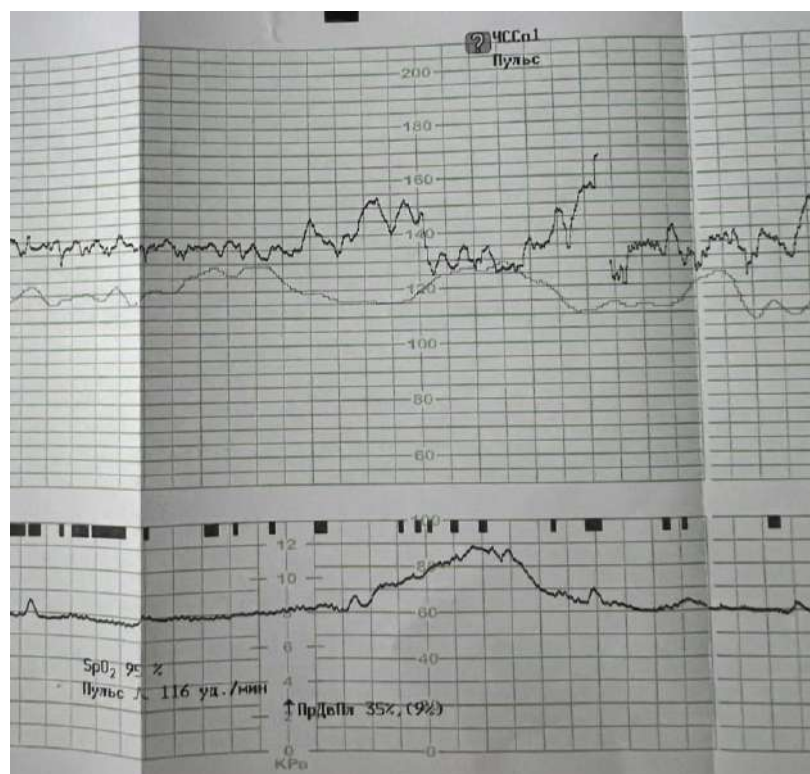


Рис.5.6. КТГ роділлі С., історія пологів № 1027. Виявлений дистрес, слабкість пологової діяльності.

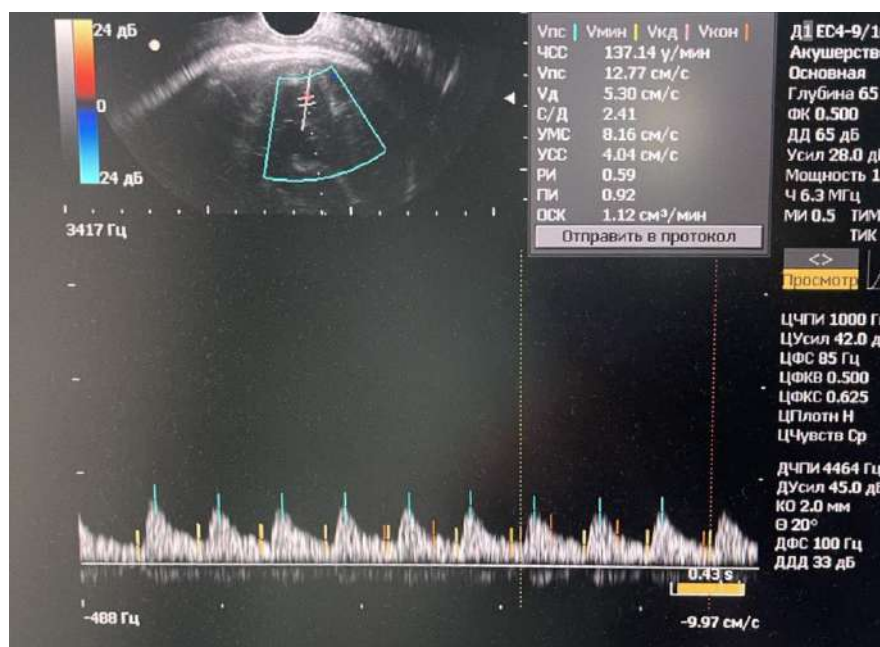


Рис.5.7. Допплерометрія артерії пуповини роділлі В., історія пологів №980.

Таблиця 5.15

Показники доплерометричного дослідження у обстежених вагітних

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
ПШ в АП	ПГД+ПД (n=32)	0,98; 0,84	1,18±0,06	P₁₋₂<0,001	<0,001
	ГД+ПД (n=45)	0,98; 0,46	1,09±0,05	P₁₋₃<0,001	
	ГД (n=30)	0,98; 0,89	0,98±0,07	P₁₋₄<0,001	
	Контроль (n=30)	0,95; 0,12	0,82±0,06	P₂₋₃<0,001 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄<0,001	
ПШ в СМА	ПГД+ПД (n=32)	0,96; 0,28	1,29±0,14	P ₁₋₂ =0,17	<0,001
	ГД+ПД (n=45)	0,99; 0,99	1,35±0,08	P₁₋₃<0,001	
	ГД (n=30)	0,98; 0,87	1,64±0,15	P₁₋₄<0,001	
	Контроль (n=30)	0,95; 0,21	1,85±0,14	P₂₋₃<0,001 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄<0,001	
СДО в АП	ПГД+ПД (n=32)	0,99; 0,97	2,06±0,09	P ₁₋₂ =0,86	0,06
	ГД+ПД (n=45)	0,98; 0,67	2,07±0,03	P ₁₋₃ =0,31	
	ГД (n=30)	0,99; 0,98	2,04±0,05	P ₁₋₄ =0,81	
	Контроль (n=30)	0,98; 0,80	2,05±0,05	P ₂₋₃ =0,06 P ₂₋₄ =0,35 P ₃₋₄ =0,84	
СДО в СМА	ПГД+ПД (n=32)	0,97; 0,59	2,1±0,07	P ₁₋₂ =0,21	<0,001
	ГД+ПД (n=45)	0,98; 0,76	2,2±0,1	P₁₋₃<0,001	
	ГД (n=30)	0,94; 0,09	3,2±0,4	P₁₋₄<0,001	
	Контроль (n=30)	0,96; 0,31	3,6±0,3	P₂₋₃<0,001 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄<0,001	

Примітка. При значенні критерію W - $p > 0,05$ параметри мають нормальний розподіл. Виділені жирним шрифтом зміни при $p < 0,05$, які вважали достовірними.

Крім дистреса плода, серед ускладнень перебігу пологів у 15 (14,02%) жінок основної групи зустрічалися *аномалії пологової діяльності* (слабкість або дискоординація), з яких у 7 (21,9%) роділь основної групи, переважно, де використано монометод ПГЕ2, що підтверджено даними КТГ. 5 жінок з ПД розроджені шляхом кесаревого розтину, з них 4 після преіндукції ПГЕ2, 1 — після проведення комплексного методу. У контрольній групі зазначених ускладнень не відмічалось. Необхідно відзначити, що у вагітних жінок з контрольної групи, усі вагітності закінчились пологами у терміні 39 - 41 тиждень, тоді як кількість *передчасних пологів* у вагітних із ПД на тлі ЦД сягала 29,9%. Термін пологів у жінок з ЦД дорівнював $36,1 \pm 0,6$ тижня, у

контрольній групі - $39,4 \pm 0,5$ тижня.

Тривалість пологів у жінок основної групи становила $12,3 \pm 2,6$ години (8,2;14,5), контрольної – $9,4 \pm 1,9$ (7,3;11,6) годин. Другий період пологів у пацієток основної групи тривав 59 ± 14 хв у контрольній — 38 ± 9 хв. Через діабетичну фетопатію переважно в 1-ій та 2-ій другій групах виникла загроза клінічно вузького тазу, що було підтверджено даними УЗД.

Для контролю просування плода в пологах, вставлення голівки та своєчасної діагностики клінічно вузького тазу з метою попередження ускладнень для матері і плода використовували інтранатальне УЗД [30,110]. Було виявлено, що при варіації АоР (кут між довгою віссю лобкової кістки та лінією від нижнього краю лобка, проведеною дотично до найглибшої кісткової частини черепа плода) у 71,9% пацієток основної групи та 100% – контрольної від 128 до 156° пологи закінчувалися самостійно. Якщо цей показник не перевищував 128° і голівка плоду не спускалася - це було основним показанням до кесаревого розтину.

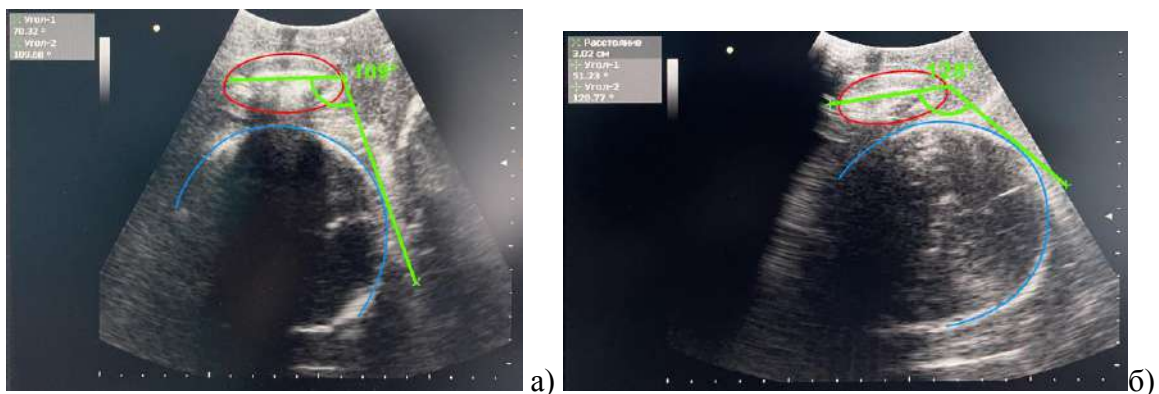


Рис.5.8. Роділля П., історія пологів № 2113.
Кесарів розтин. а) розкриття матки 5 см;
б) повне розкриття матки.

Кесарів розтин через неможливість просування голівки плода (клінічно вузький таз) виконано 5 жінкам основної групи, переважно з передгестаційним діабетом. У контрольній групі у всіх вагітних були фізіологічні пологи. Частота кесаревого розтину в залежності від способу

підготовки до пологів обстежених вагітних представлена в таблиці (табл.5.16)

Таблиця 5.16

Частота кесаревого розтину в залежності від способу підготовки до пологів обстежених вагітних

Спосіб преіндукції	Перша група (ПГД +ПД) n=32	Друга група (ГД+ПД) n=45	Третя група (ГД) n=30	Усього n=107
Дінопростон ПГЕ2 (А)	Підгрупа 1А (n=16) 7 (43,8%)	Підгрупа 2А (n=20) 4 (20%)	Підгрупа 3А (n=15) 2 (13,3%)	51 (47,7%) 13 (25,4%)
Запропонований метод (ПГЕ2+ФХ) (В)	Підгрупа 1В (n=16) 3 (18,8%)	Підгрупа 2В (n=25) 2 (8%)	Підгрупа 3В (n=15) 0	56 (52,3%) 5 (8,9%)

Як видно з таблиці, частота кесарського розтину залежить як від типу ЦД так і від методу підготовки до пологів, зокрема в групі ПГД+ПД застосування запропонованого метода дозволило знизити частоту кесарського розтину у вагітних з ЦД та ПД в 2,4 рази, а вагітним з ГД без ПД зовсім уникнути оперативного розродження. Ефективність (народили самостійно) застосування ПГЕ2 склала 74,6% (25 жінок), комплексного методу - 91,1% (29 жінок) у вагітних з ЦД та ПД, обумовленою ЦД.

Таким чином, існуючі методи підготовки до пологів у вагітних з ЦД та ПД з використанням виключно простагландинів групи Е2 не завжди ефективні, подальша індукція пологів з використанням окситоцину (5 ОД) часто викликає дистрес плода, що вказує на необхідність оптимізації розродження через природні шляхи за рахунок розробки ефективних засобів підготовки вагітних до пологів з використанням фосфоліпідів, та індукції з використанням меншої дози окситоцину (2,5 ОД) на тлі епідуральної анестезії, які необтяжливі для матері та плода, особливо у випадках дострокового розродження, а навпаки сприяють нормалізації біохімічних показників, ендотеліальних розладів, стану мембран еритроцитів (ериптозу),

зниження ускладнень пологів, таких як дистрес плода, аномалії пологової діяльності, частоти оперативного розродження.

5.4. Стан новонароджених від обстежених вагітних

Всього в обстежених жінок народилось 77 (56,2%) хлопчиків та 60 (43,8%) дівчинок, при цьому в основній групі - 64 (59,8%) хлопчика та 43 (40,2%) дівчинки, а в контрольній навпаки - 13 (43,3%) хлопчиків та 17 (56,7%) дівчат. Необхідно відзначити, що в групі вагітних з ГД народилося 46 (61,3%) хлопчиків та 29 (38,7%) дівчинок, у жінок з ПГД - 18 (56,3%) хлопчиків та 14 (43,7%) дівчинок.

Оцінюючи стан новонароджених за шкалою Апгар, необхідно відзначити, що у стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилося 14 (18,7%) малюків у вагітних з ГД та 12 (37,5%) у групі ПГД. З них, відповідно у групах ГД та ПГД, легкого ступеня - 11 (14,7%) та 10 (31,2%) немовлят, середнього ступеня - 3 (4%) та 2 (6,3%) дитини відповідно. В задовільному стані народилося 61 (81,3%) немовля у групі ГД та 20 (62,5%) – ПГД. У вагітних контрольної групи усі 30 немовлят народилися у задовільному стані (табл.5.17). При цьому у вагітних з ГД+ПД частіше зустрічалася асфіксія легкого та середнього стану (22,2%), ніж у вагітних з ГД, але без ПД (13,3%).

Оцінка за шкалою Апгар в контрольній групі дорівнювала $8,8 \pm 0,4$ бала, у новонароджених від жінок першої групи (ПГД+ПД) $6,9 \pm 0,4$ бала, другої (ГД+ПД) - $7,2 \pm 0,3$ бала, третьої (ГД) - $8,3 \pm 0,5$ бала. Таким чином, асфіксія спостерігалася вдвічі частіше у новонароджених з ПГД, ніж при ГД (31,2% та 14,7% відповідно, $P_{1-3} < 0,001$), що свідчить про значну роль ПГД в генезі асфіксії (табл.5.18).

За шкалою Апгар, у задовільному стані народилася 81 (75,7%) дитина, у стані асфіксії – 26 (24,3%) новонароджених, переважно від вагітних з ПД: серед вагітних з ПД частота асфіксії дорівнювала 28,6%, без ПД — 13,3%. При цьому новонароджені в середньому стані асфіксії були тільки з груп

вагітних з ПД. Необхідно відзначити, що в групі, де застосований комплексний метод підготовки до пологів, випадків асфіксії не виявлено.

Таблиця 5.17

Стан новонароджених за шкалою Апгар

Бали	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
8-10 балів	Перша (n=32)	20 (62,5%)	45,3-79,3	$\chi^2_{1-2}=2,14$	$P_{1-2}=0,14$
	Друга (n=45)	35 (77,8%)	63,7-87,5	$\chi^2_{1-3}=4,72$	$P_{1-3}=0,03$
	Третя (n=30)	26 (86,7%)	70,3-94,7	$\chi^2_{1-4}=13,95$	$P_{1-4}<0,001$
	Контроль (n=30)	30 (100%)	88,7-100	$\chi^2_{2-3}=0,94$ $\chi^2_{2-4}=7,69$ $\chi^2_{3-4}=4,29$	$P_{2-3}=0,33$ $P_{2-4}=0,006$ $P_{3-4}=0,04$
6-7 балів	Перша (n=32)	10 (31,2%)	17,9-48,6	$\chi^2_{1-2}=2,68$	$P_{1-2}=0,10$
	Друга (n=45)	7 (15,6%)	7,7-28,8	$\chi^2_{1-3}=2,84$	$P_{1-3}=0,09$
	Третя (n=30)	4 (13,3%)	5,3-29,7	$\chi^2_{1-4}=11,18$	$P_{1-4}<0,001$
	Контроль (n=30)	0	-	$\chi^2_{2-3}=0,07$ $\chi^2_{2-4}=5,15$ $\chi^2_{3-4}=4,29$	$P_{2-3}=0,79$ $P_{2-4}=0,02$ $P_{3-4}=0,04$
4-5 балів	Перша (n=32)	2 (6,3%)	1,7-20,2	$\chi^2_{1-2}=0,005$	$P_{1-2}=0,94$
	Друга (n=45)	3(6,6%)	2,3-17,9	$\chi^2_{1-3}=1,94$	$P_{1-3}=0,16$
	Третя (n=30)	0	-	$\chi^2_{1-4}=1,94$	$P_{1-4}=0,16$
	Контроль (n=30)	0	-	$\chi^2_{2-3}=2,08$ $\chi^2_{2-4}=2,08$ $\chi^2_{3-4}=\text{NaN}$	$P_{2-3}=0,15$ $P_{2-4}=0,15$ $P_{3-4}=1,0$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп.

Таблиця 5.18

Середній бал за шкалою Апгар

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M \pm σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
Середній бал	Перша (n=32)	0,95; 0,18	6,9 \pm 0,4	$P_{1-2}=0,07$	<0,001
	Друга (n=45)	0,97; 0,43	7,2 \pm 0,3	$P_{1-3}<0,001$	
	Третя (n=30)	0,95; 0,17	8,3 \pm 0,6	$P_{1-4}<0,001$	
	Контроль (n=30)	0,99; 0,98	8,8 \pm 0,4	$P_{2-3}<0,001$ $P_{2-4}<0,001$ $P_{3-4}<0,001$	

Примітка. При значенні критерію W - $p>0,05$ параметри мають нормальний розподіл. Виділені жирним шрифтом зміни при $p < 0,05$, які вважали достовірними.

Одним з найбільш точних критеріїв стану новонародженого є показники *кисотно-лужного стану* (КЛС). Порухення КЛС новонароджених тісно пов'язані зі змінами плодово-плацентарного кровообігу. Зміни серцевої діяльності плода в результаті порушення плодово-плацентарного газообміну супроводжується розвитком порушень обмінних процесів у плода та виникненням ацидозу. Зсув концентрації іонів водню крові плода у бік кислої реакції характеризується збільшенням парціальної напруги вуглекислого газу та меншою мірою, зростанням кількості недоокислених продуктів обміну. Для порівняльного аналізу були використані найбільш інформативні показники КЛС: рН крові, парціальний тиск вуглекислого газу та кисню (PCO_2, PO_2), і дефіцит лужних основ - ВЕ. Отримані показники КЛС крові плодів досліджуваних груп подані в таблиці 5.19.

Таблиця 5.19

Порівняльний аналіз основних показників КЛС у новонароджених

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	$M \pm \sigma$ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
рН	ПГЕ2 (n=26)	0,96; 0,45	7,22±0,06*	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P₂₋₃=0,08	<0,001
	ПГЕ2+ФХ (n=20)	0,93; 0,19	7,35±0,08		
	Контроль (n=30)	0,98; 0,89	7,39±0,04		
PCO ₂	ПГЕ2 (n=26)	0,98; 0,89	56,5±3,3*	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P₂₋₃=0,57	<0,001
	ПГЕ2+ФХ (n=20)	0,95; 0,42	37,2±2,5		
	Контроль (n=30)	0,96; 0,29	38,1±3,2		
PO ₂	ПГЕ2 (n=26)	0,95; 0,28	34,8±1,7*	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P₂₋₃<0,001	<0,001
	ПГЕ2+ФХ (n=20)	0,96; 0,47	86,6±2,4		
	Контроль (n=30)	0,98; 0,93	94,3±5,7		
ВЕ, моль/л	ПГЕ2 (n=26)	0,93; 0,09	-7,2±0,75 *	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P₂₋₃=0,03	<0,001
	ПГЕ2+ФХ (n=20)	0,97; 0,78	-3,8±0,49		
	Контроль (n=30)	0,99; 0,99	-4,5±0,8		

Примітка. При значенні критерію W - $p > 0,05$ параметри мають нормальний розподіл. Виділені жирним шрифтом зміни при $p < 0,05$, які вважали достовірними.

При аналізі показників КЛС було відмічено, що показники рН у групах з ЦД мали зрушення в кислу сторону. Найбільше ці зрушення

проявлялися в групі з ПД, які отримували традиційну підготовку ПГЕ2, де рН в середньому становив $7,12 \pm 0,06$, на тлі підвищених показників PCO_2 до $56,5 \pm 3,3$ мм рт.ст., що свідчило про наявність респіраторного ацидозу у плодів. Зниження показників ВЕ у плодів цієї групи в середньому до $7,2 \pm 0,75$ ммоль/л свідчило про виникнення у них проявів метаболічного ацидозу. Найбільш наближеними до фізіологічної норми були показники рН та PCO_2 (відповідно $7,35 \pm 0,08$ та $37,2 \pm 0,5$ мм рт. ст., $P_{2-3}=0,08$) та ВЕ ($3,8 \pm 0,49$ ммоль/л, $P_{2-3}=0,03$) у новонароджених, матері яких отримували комплексне лікування. Отримані дані свідчать про те, що ПД, обумовлена ЦД, викликає дистрес плода з порушенням кислотно-лужного стану крові плодів у бік ацидозу, особливо у плодів з діабетичною фетопатією. Використання ФХ у комплексній підготовці до пологів дозволяє знизити відсоток асфіксії у новонароджених та покращити КЛС.

Маса новонароджених у групі ГД варіювала від 1340 г до 5060 г, дорівнюючи у середньому $3483,1 \pm 525,3$. Необхідно відзначити, що саме у цій групі була найбільша кількість жінок – 15 (20%), у яких маса немовлят перевищувала 4000 г (табл. 5.20).

У жінок з ПГД маса немовлят коливалася від 960 до 4540 г (у середньому $3178,4 \pm 607,4$) за рахунок передчасних пологів, а у жінок контрольної групи маса новонароджених була у межах 3295 – 4380 г (у середньому $3461,8 \pm 323,6$ г.). Залежно від наявності ПД у вагітних з ЦД мала маса для новонародженого була в ГД 14,7% (11 дітей) в ПГД - 6 (18,75%), а при ГД без ПД - 5,3%, що свідчило про вплив ПД на масу новонародженого.

Вага новонароджених у жінок з ЦД коливалася від 3200 ± 280 до 4700 ± 520 , у середньому дорівнювала 3850 ± 320 г, у контрольній групі — 3310 ± 250 г та в 96% збігалася з передбачуваною вагою за даними УЗД. Зріст новонароджених в основній групі становив, у середньому, $54,3 \pm 2,6$ см, з індивідуальними коливаннями від 46 до 57 см, у контрольній групі - $50,7 \pm 1,6$ см, з індивідуальними коливаннями від 48 до 52 см.

Таблиця 5.20

Розподіл новонароджених за масою тіла, г (абс. (%))

Бали	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
<2000	Перша (n=32)	4 (12,5%)	4,9-28,1	$\chi^2_{1-2}=1,69$	$P_{1-2}=0,19$
	Друга (n=45)	2 (4,4%)	1,2-14,8	$\chi^2_{1-3}=4,00$	$P_{1-3}=0,04$
	Третя (n=30)	0	-	$\chi^2_{1-4}=4,00$	$P_{1-4}=0,04$
	Контроль (n =30)	0	-	$\chi^2_{2-3}=1,37$ $\chi^2_{2-4}=1,37$ $\chi^2_{3-4}=\text{NaN}$	$P_{2-3}=0,24$ $P_{2-4}=0,24$ $P_{3-4}=1,0$
2001-2500	Перша (n=32)	0	-	$\chi^2_{1-2}=1,46$	$P_{1-2}=0,23$
	Друга (n=45)	2(4%)	1,2-14,8	$\chi^2_{1-3}=1,08$	$P_{1-3}=0,30$
	Третя (n=30)	1(3,3%)	0,6-16,7	$\chi^2_{1-4}=\text{NaN}$	$P_{1-4}=1,0$
	Контроль (n =30)	0	-	$\chi^2_{2-3}=0,06$ $\chi^2_{2-4}=1,37$ $\chi^2_{3-4}=1,02$	$P_{2-3}=0,81$ $P_{2-4}=0,24$ $P_{3-4}=0,31$
2501-3000	Перша (n=32)	2 (6,3%)	1,7-20,2	$\chi^2_{1-2}=1,57$	$P_{1-2}=0,21$
	Друга (n=45)	7(15,6%)	7,7-28,8	$\chi^2_{1-3}=0,29$	$P_{1-3}=0,59$
	Третя (n=30)	3(10%)	3,5-25,6	$\chi^2_{1-4}=1,68$	$P_{1-4}=0,20$
	Контроль (n =30)	5 (16,7%)	7,3-33,6	$\chi^2_{2-3}=0,48$ $\chi^2_{2-4}=0,02$ $\chi^2_{3-4}=0,58$	$P_{2-3}=0,49$ $P_{2-4}=0,89$ $P_{3-4}=0,45$
3001-3500	Перша (n=32)	16 (50%)	33,6-66,4	$\chi^2_{1-2}=1,14$	$P_{1-2}=0,29$
	Друга (n=45)	17(37,8%)	25,1-52,3	$\chi^2_{1-3}=2,57$	$P_{1-3}=0,11$
	Третя (n=30)	9(30%)	16,6-47,9	$\chi^2_{1-4}=3,55$	$P_{1-4}=0,06$
	Контроль (n =30)	8 (26,7%)	14,2-44,5	$\chi^2_{2-3}=0,48$ $\chi^2_{2-4}=1,0$ $\chi^2_{3-4}=0,08$	$P_{2-3}=0,49$ $P_{2-4}=0,32$ $P_{3-4}=0,78$
3501-4000	Перша (n=32)	6 (18,7%)	8,9-35,3	$\chi^2_{1-2}=0,14$	$P_{1-2}=0,71$
	Друга (n=45)	10(22,2%)	12,5-36,3	$\chi^2_{1-3}=1,07$	$P_{1-3}=0,30$
	Третя (n=30)	9(30%)	16,6-47,9	$\chi^2_{1-4}=5,52$	$P_{1-4}=0,02$
	Контроль (n =30)	14 (46,6%)	30,2-63,9	$\chi^2_{2-3}=0,58$ $\chi^2_{2-4}=4,93$ $\chi^2_{3-4}=1,76$	$P_{2-3}=0,45$ $P_{2-4}=0,03$ $P_{3-4}=0,19$
>4000	Перша (n=32)	4 (12,5%)	4,9-29,9	$\chi^2_{1-2}=0,14$	$P_{1-2}=0,71$
	Друга (n=45)	7 (15,6%)	7,7-28,8	$\chi^2_{1-3}=1,99$	$P_{1-3}=0,16$
	Третя (n=30)	8(26,7%)	14,2-44,5	$\chi^2_{1-4}=0,09$	$P_{1-4}=0,76$
	Контроль (n =30)	3 (10%)	3,4-25,6	$\chi^2_{2-3}=1,39$ $\chi^2_{2-4}=0,48$ $\chi^2_{3-4}=2,78$	$P_{2-3}=0,24$ $P_{2-4}=0,49$ $P_{3-4}=0,10$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп.

Таблиця 5.21

Середній показник маси тіла новонароджених, г

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
Маса тіла	Перша (n=32)	0,96; 0,35	3185,2±547,9	P ₁₋₂ =0,07	0,01
	Друга (n=45)	0,99; 0,95	3484,3±580,7	P₁₋₃=0,01	
	Третя (n=30)	0,96; 0,27	3571,5±436,4	P ₁₋₄ =0,14 P ₂₋₃ =0,90	
	Контроль (n=30)	0,98; 0,68	3459,3±325,9	P ₂₋₄ =0,99 P ₃₋₄ =0,82	

Примітка. При значенні критерію W - $p > 0,05$ параметри мають нормальний розподіл. Виділені жирним шрифтом зміни при $p < 0,05$, які вважали достовірними.

Ускладнення стану новонародженого від вагітних з ЦД найчастіше обумовлена діабетичною фетопатією, яка діагностована у 14 (18,7%) при ГД та у 7 (43%) при ПГД. Респіраторні ускладнення (асфіксія новонародженого) визначена у 26 (24,3%) новонароджених, з них у 37,5% з ПГД та у 18,7% з ГД; серед вагітних з ПД частота асфіксії дорівнювала 28,6%, без ПД - 13,3%.

Надання допомоги новонародженим через низьку оцінку за шкалою Апгар та складних станів у новонароджених (респіраторні розлади, церебральна захворюваність, жовтяниця, анемія, некротичний ентероколіт), частота яких коливалася від 8,4 до 15%, переважно від вагітних з ПД, обумовленою ЦД, здійснювалася в реанімаційному відділенні перинатального центру.

Серед перинатальних ускладнень зустрічалися гіпоглікемія (14,02%), жовтяниця (8,4%), респіраторний дистрес синдром (5,6%), ураження ЦНС (9,3%) переважно від вагітних із ПД, обумовленого ЦД. Отримані результати свідчать про переваги використання ФХ, який знижує пологовий травматизм у плода та новонародженого порівняно з використанням традиційних простагландинів групи E2. Респіраторну підтримку отримали 5,6% новонароджених, неврологічні порушення відзначалися у 9,3% новонароджених переважно з основної групи, що значно нижче ніж

показники, отримані з ретроспективного аналізу.

Оптимізація та підвищення ефективності виходу пологів у вагітних з ЦД та ПД полягає в тому, що запропонований нами спосіб використовується у жінок з ЦД, у яких наявна неготовність пологових шляхів, вагінальна інфекція та ПД, що сприяє розвитку дистресу плода та підвищує відсоток кесаревого розтину за неефективності індукції або гіперстимуляції. Найбільш ефективним методом преіндукції вагітних з цукровим діабетом виявився патогенетичний спосіб інтравагінального введення ПГЕ2+ФХ. Використання інтравагінального ПГЕ2 з ФХ сприяє підготовці шийки матки до індукції, не підвищує рівень глюкози в крові та зменшує небезпеку інфекційних уражень (хоріоамніоніт, метроендометрит), низька доза окситоцину не викликає ускладнень з боку матері та плода, особливо на тлі епідуральної анестезії, яка забезпечує знеболювальний ефект та розкриття шийки матки, значно знижуючи кількість оперативного розродження та інтранатальні ускладнення для матері та плода.

Резюме.

Таким чином, можна зробити висновок, що у вагітних з ЦД частіше наявна неготовність шийки матки, яку необхідно оцінювати об'єктивно (цервікометрія, еластографія), використовувати сучасні методи підготовки її до пологів з урахуванням патогенетичних способів з дефіцитом ФХ, гормональними розладами, наявністю ендотеліальної дисфункції та порушеннями в мембранах еритроцитів (ериптоз). Існуючі методи підготовки до пологів у вагітних з ЦД та ПД з використанням традиційних методів не завжди є ефективними, подальша індукція пологів з використанням окситоцину часто викликає дистрес плода, що свідчить про необхідність застосування ефективних засобів підготовки вагітних до пологів з використанням ПГЕ2+ФХ та методів індукції (застосування низьких доз окситоцину під прикриттям епідуральної анестезії), необтяжливих для матері та плода, особливо у випадках дострокового розродження. У результаті

отримано зниження ускладнень у пологах, оперативних втручань та перинатальної захворюваності за рахунок оптимізації підготовки до пологів та розродження вагітних з ПД, обумовленою ЦД.

Матеріали, представлені в цьому розділі дисертації, відображені в таких наукових статтях:

1. Lazurenko VV, Borzenko IB, Tertyshnyk DYU. Labor course and condition of newborns in women with placental dysfunction due to gestational endotheliopathy. World Science. 2019; 9(49):2:4-8
2. Тертишник ДЮ. Вагітність та пологи у жінок з плацентарною дисфункцією, обумовленою передгестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2020;2(60):49-55.
3. Тертишник ДЮ, Овчаренко ОБ, Лященко ОА, Абдулаєва НА, Асланян М. Оптимізація розродження вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2020; 26(26): 58-61.
4. Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ, Лященко ОА, Овчаренко ОБ, Медведєва МО. Плацентарна дисфункція у вагітних з цукровим діабетом. Сучасні підходи до розродження. Міжнародний медичний журнал. 2020; 2(26):25-8
5. Медведєва МО, Сафонова ІМ, Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ. Роль і місце інтранатальної ультрасонографії в сучасному акушерстві. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;6(28):27-35
6. Тертишник ДЮ, Бабійчук А.В. Підготовка вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією до пологів. В: Матеріали XVII Міжн. наук. конф. студ., мол. вчен. та фахів. «Актуальні питання сучасної медицини»; 2020 Бер 26-27; Харків. Харків: ХНУ ім.В.Н.Каразіна; 2020, с.236-7.
7. Тертишник ДЮ Індукція пологів у вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. В: Збірник тез міжвуз. конф. мол. вчен. та студ. «Медицина третього тисячоліття», Харків: ХНМУ, 2020, С.268-70.
8. Тертишник ДЮ, Лазуренко ВВ, Овчаренко ОБ. Сучасні підходи до

- розродження вагітних із цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (XIX Данилевські читання), 2020 Лют 27-28; Харків. Харків; 2020, с.132-3.
9. Тертишник ДЮ, Асланян М. Підготовка вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією до пологів. В: Зб. мат. наук.-практ. конф. студ., мол. вчен. та лік. «КНІАСМ»; 2020 Трав 22; Харків. Харків: ХНМУ; 2020, с.167-8.
10. Тертишник ДЮ, Овчаренко ОБ. Удосконалення допологової підготовки вагітних з цукровим діабетом. В: IV наук.-практ. конф. студ. та мол. вчен. з міжн. участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації»; 2022 Трав 19; Харків. Харків: ХНМУ; 2022, с.307-8.

Розділ 6

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛАЦЕНТ ВІД ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Для аналізу морфологічних змін плаценти від вагітних з різними формами діабету було вивчено 50 плацент. Усі плаценти були розподілені на три групи згідно із завданнями дослідження. 1 група — плаценти від жінок з предгестаційним діабетом (ПГД). Групу поділяли на 1А – з традиційною підготовкою з використанням ПГЕ2 (10 плацент) та 1В – з комплексною підготовкою (ПГЕ2 з додаванням ФХ) (10 плацент). 2 група - плаценти від жінок з гестаційним діабетом, групу поділяли на 2А – з традиційною підготовкою(10 плацент) та 2В – з комплексною підготовкою (10 плацент). 3 група - контрольна (10 плацент від жінок з фізіологічною вагітністю без екстрагенітальної патології).

Макроскопічне дослідження плацент *контрольної групи* показало, що більшість плацент були без патологічних змін, котиледони відокремлені чітко, відходження пуповини в більшості плацент центральне, інфаркти, кальцифікати, або видимі потовщення зустрічалися рідко (до 10%) (табл. 6.1).

При гістологічному дослідженні ворсини вільно та рівномірно розташовані у міжворсинчастому просторі, подекуди (в $2,1 \pm 0,8\%$) спостерігали невеликі відкладення фібриноїду, судини не розширені. Шари сінцитіотрофобласту та цитотрофобласту не стоншені, ядра клітин гетерохромні, подекуди зустрічалися синцитіальні вузлики ($6,5 \pm 2,3\%$, еритроцити в судинах та міжворсинчастому просторі розташовані вільно (рис.6.1, 6.2, табл. 6.2).

Таблиця 6.1

Макроскопічна характеристика плацент у досліджуваних групах

Характеристика	1А	1В	2А	2В	3
Вага, г	752,8 ±48,5*	745,5 ±38,9*	720,2 ±20,5*	738,6 ±32,8	643,2 ±57,0
Діаметр, см	25,5±2,3	24,8±3,2	23,7±1,9	24,0±2,1	22,8±2,1
Товщина, см	3,7±0,2*	3,8±0,4*	3,3±1,2	3,5±2,4	2,9±0,9
Середня кількість котиледонів	12,2±3,2*	13,1±2,8*	10,2±2,3	11,2±1,8	9,3±1,2
Наявність видимих інфарктів, %	20	20	10	0	10
Наявність потоншень окремих котиледонів, %	20	30	20	30	20

Примітка: * – достовірність відмінностей від контролю ($p < 0,05$).

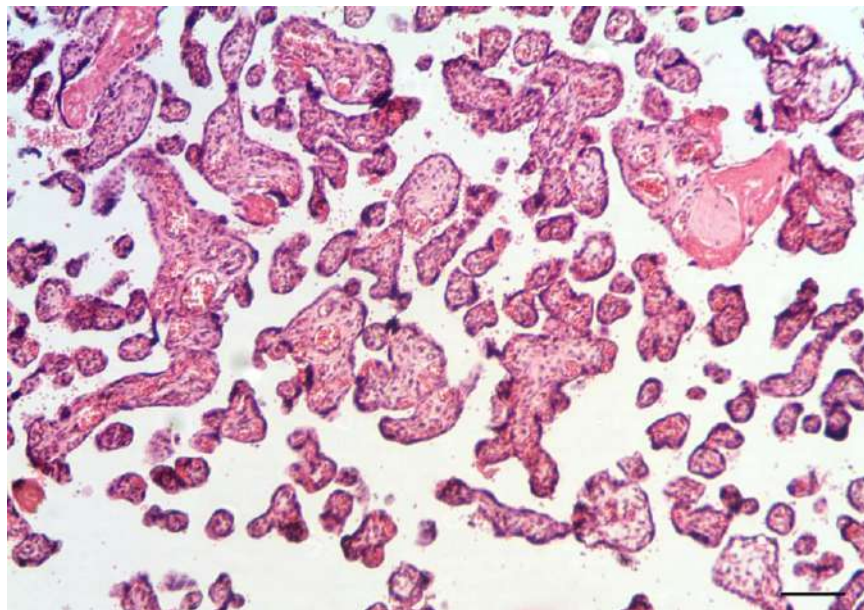


Рис. 6.1. Плацента жінки з контрольної групи. Забарвлення гематоксилін еозин. Масштабна лінійка 100 мкм.

При макроскопічному дослідженні плацент жінок з предгестаційним діабетом привертала на себе увагу збільшена вага та розмір плацент, що є характерним проявом діабетичної патології. Середня кількість котиледонів також була збільшена. Утім, кількість видимих інфарктів, стоншень плацент не була підвищеною (табл.6.1).

Таблиця 6.2

Мікроскопічна характеристика плацент у досліджуваних групах

Характеристика	1А	1В	2А	2В	3
Відносна площа ворсин, %	73,5±3,5*	75,3±2,2*	66,3±3,2*	67,8±4,3*	56,2±4,2
Середня площа ворсини, мкм ²	3021,2 ±358,6	2936,2 ±259,2	2758,9 ±223,5	2845,3 ±182,6	2633,1 ±192,3
Кількість капілярів у ворсині	5,8±0,4*	5,6±0,3*	5,2±0,2*	5,1±0,5	4,7±0,3
Площа капілярів у ворсині, мкм ²	1045,8 ±96,8*	1125,3 ±101,3*	954,2 ±68,7*	987,7 ±59,3*	723,5 ±89,2
Товща трофобласту	4,2±0,2*	3,9±0,2*	3,7±0,3*	4,5±0,1*	5,3±0,2
Ворсини з синцитіальними вузликами, %	12,2±1,4*	10,2±2,0*	8,9±3,2	7,52±1,9	6,5±2,3
Площа фібриноїду, %	5,3±0,8*	4,2±0,5*	3,8±0,3*	4,1±0,4	2,1±0,8

Примітка: * – достовірність відмінностей від контролю (p<0,05).

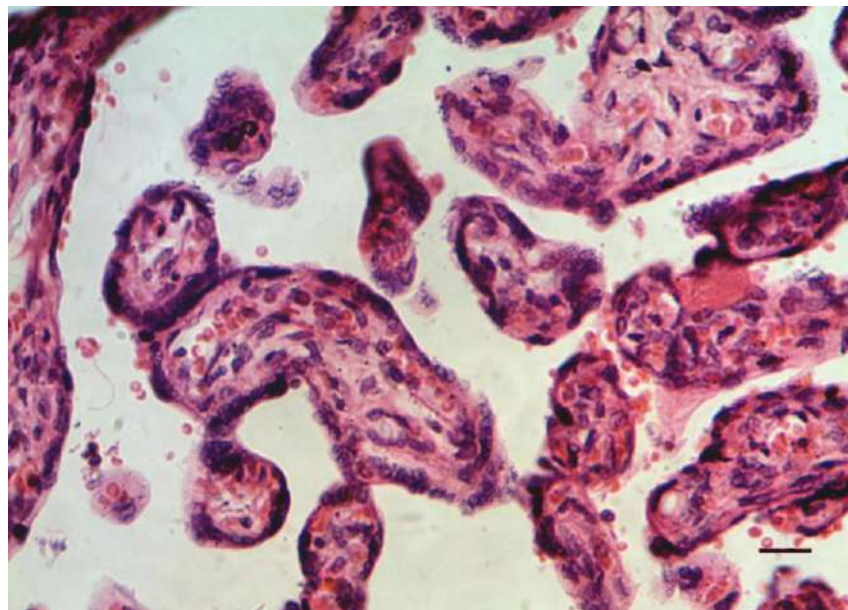


Рис.6.2. Плацента жінки з контрольної групи. Забарвлення гематоксилін еозин. Масштабна лінійка 20 мкм.

При мікроскопічному дослідженні звертало на себе увагу зменшення міжворсинчастого простору за рахунок збільшення кількості ворсин та більш щільного їх розташування. Частіше зустрічалися осередки скупчення

фібриноїду, навіть фібриноїдного некрозу ворсин. Кількість судин була підвищена, як і площа судин. У судинах та міжворсинчастому просторі частіше зустрічалися агрегати еритроцитів, що може свідчити про явища стазу та сладжу. Плацентарний бар'єр був потоншений, частіше зустрічалися синцитіальні вузлики (табл. 6.2, рис. 6.3, 6.4, 6.5, 6.6).

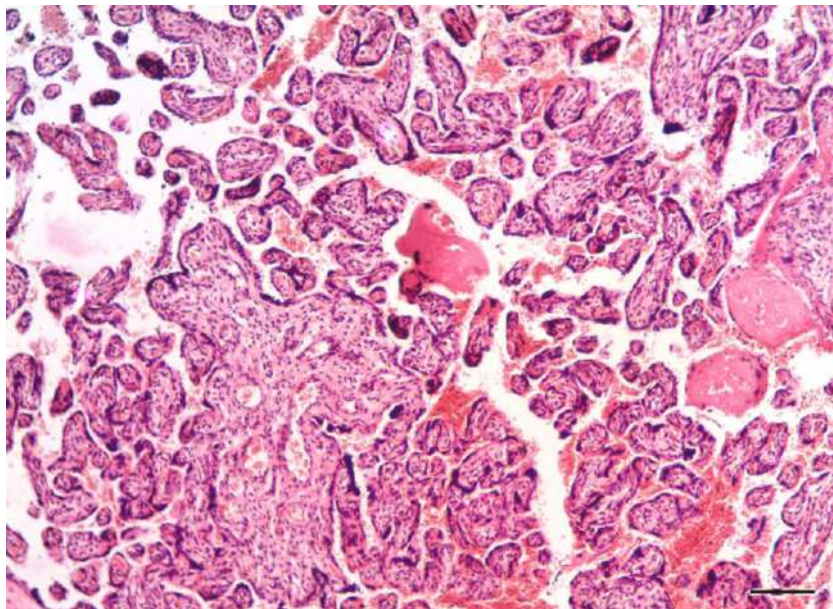


Рис.6.3. Плацента жінки з предгестаційним діабетом 1А групи. Забарвлення гематоксилін еозин. Масштабна лінійка 100 мкм.

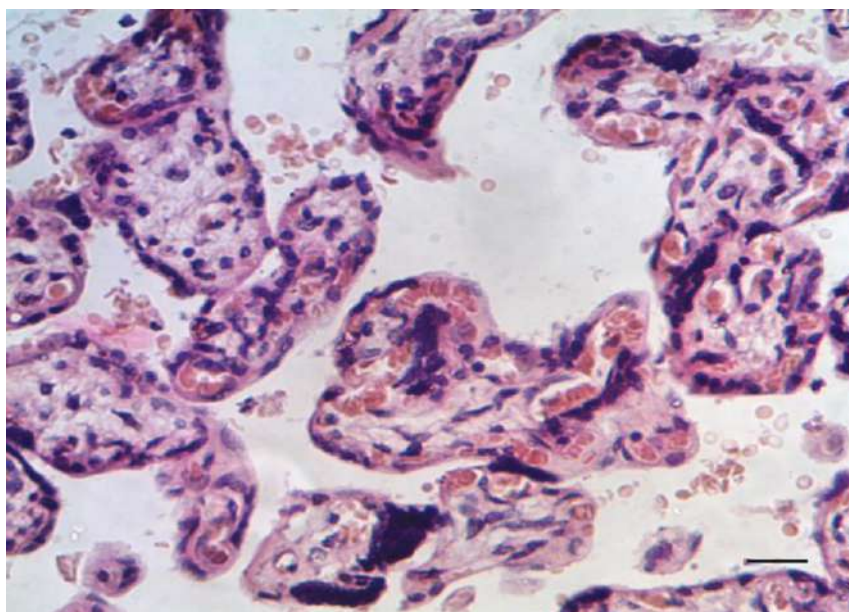


Рис.6.4. Плацента жінки з передгестаційним діабетом. Забарвлення гематоксилін еозин. Масштабна лінійка 20 мкм.

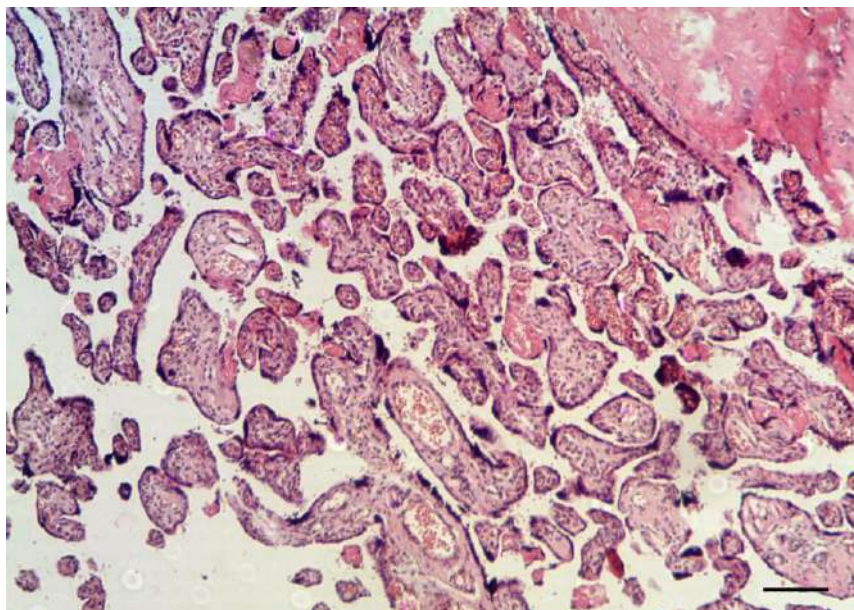


Рис.6.5. Плацента жінки з передгестаційним діабетом групи 1В. Зabarвлення гематоксилін еозин. Масштабна лінійка 100 мкм.

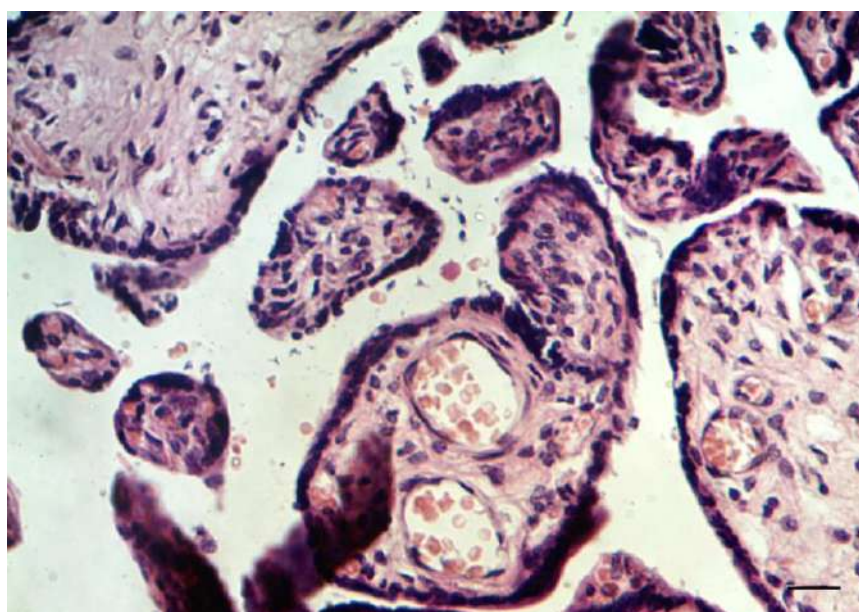


Рис.6.6. Плацента жінки з передгестаційним діабетом групи 1В. Зabarвлення гематоксилін еозин. Масштабна лінійка 20 мкм.

Описані зміни є результатом дисциркуляції або компенсаторної реакції на гіпоксію. Морфологічні зміни мало відрізнялися між групами 1А та 1В, бо більшість з них є типовими для діабету та розвиваються протягом кількох

місяців.

При макроскопічному дослідженні плацент після пологів жінок з гестаційним діабетом були виявлені зміни, схожі з попередньою групою, але менш виражені: плаценти були збільшені за розміром, з великою кількістю котиледонів, вага їх також була збільшена, при цьому інфарктів та потовщень виявлено не було (табл. 6.1).

При мікроскопічному дослідженні плацент після пологів жінок з гестаційним діабетом було виявлено, що ворсини збільшені, розташовані більш щільно, міжворсинчастий простір звужений. При цьому кількість розширених судин у ворсинах також була збільшена, але складж та стаз еритроцитів судинах та міжворсинчастому просторі спостерігався рідко. Кількість фібриноїду була збільшена, але без явищ фібриноїдного некрозу ворсин (табл. 6.2., рис. 6.7).

При дослідженні окремих ворсин привертало до себе увагу стоншення плацентарного бар'єру, збільшення кількості синцитіальних вузликів. Ядра трофобласту залишалися гетерохромними, строма ворсин з незначними явищами набряку (табл. 6.2., рис. 6.8).

При порівнянні плацент з груп 2А та 2В вірогідної різниці в жодному з показників, окрім деякого розширення судин, виявлено не було (рисб. 9, 6.10).

Більшість виявлених змін є типовими для діабету та є результатом дисциркуляторних гіпоксичних змін, які розвиваються протягом усього періоду вагітності.

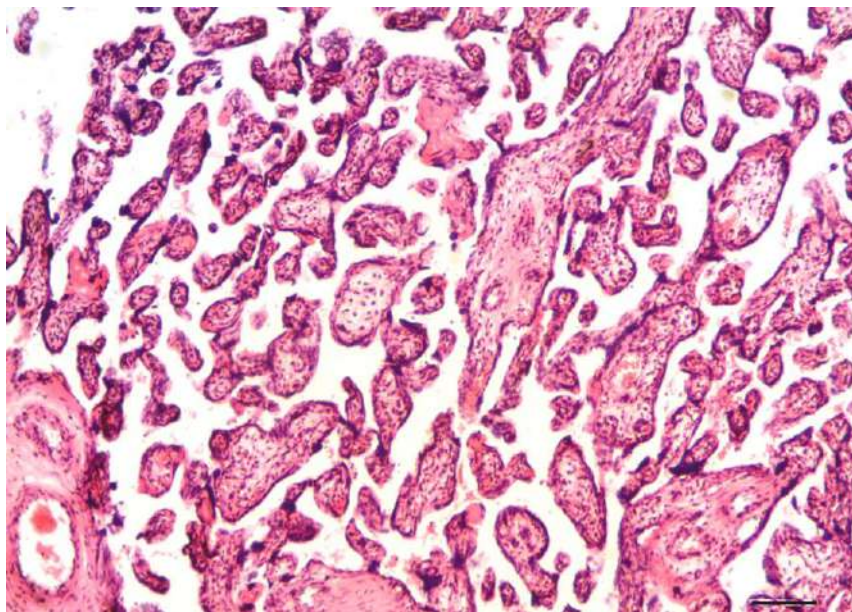


Рис.6.7. Плацента жінки з гестаційним діабетом 2А. Забарвлення гематоксилін еозин. Масштабна лінійка 100 мкм.

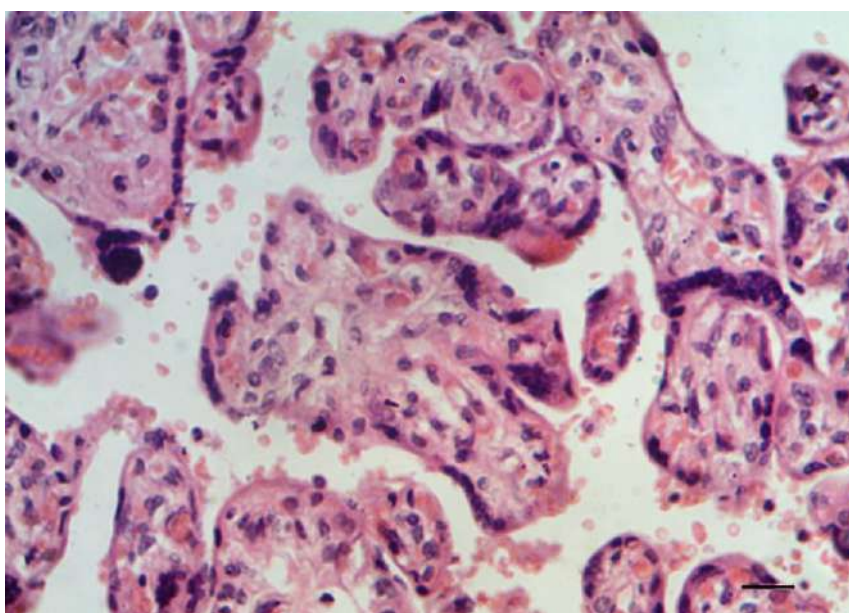


Рис.6. 8. Плацента жінки з гестаційним діабетом групи 2А. Забарвлення гематоксилін еозин. Масштабна лінійка 20 мкм.

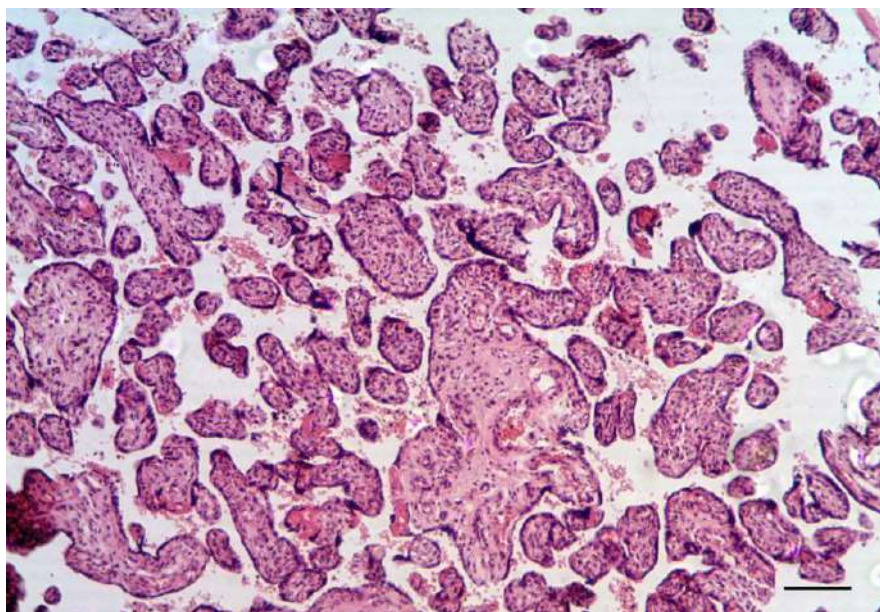


Рис.6.9. Плацента жінки з гестаційним діабетом групи 2В. Зabarвлення гематоксилін еозин. Масштабна лінійка 100 мкм.

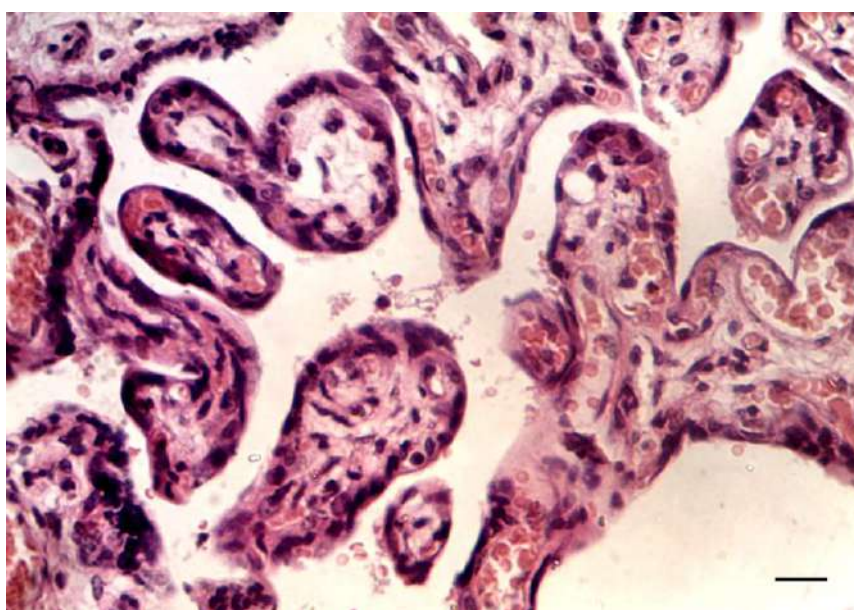


Рис.6.10. Плацента жінки з гестаційним діабетом групи 2В. Зabarвлення гематоксилін еозин. Масштабна лінійка 20 мкм.

Резюме. Таким чином, при морфологічному дослідженні плацент були виявлені типові для діабету зміни, які є результатом гіпоксії та тривалої дисциркуляції: збільшення ваги, розмірів плацент, кількості котиледонів на

макроскопічному рівні. При мікроскопічному дослідженні виявлено збільшення ворсин, судин у ворсинах, потоншення плацентарного бар'єру, відкладення фібриноїду, особливо в групі з ПД, обумовленою ЦД.

Більш виражені зміни виявлені в плацентах, отриманих після пологів жінок з плацентарною дисфункцією, обумовленою предгестаційним діабетом, який вважається більш тяжкою патологією порівняно з гестаційним діабетом. Преіндукція пологів, незалежно від методу, не спричинювала значних дисциркуляторних розладів у плацентах. Морфологічні зміни у плацентах мало відрізнялися залежно від методу підготовки до пологів, тому що більшість патологічних змін притаманні плацентарній дисфункції та цукровому діабету, які розвиваються протягом тривалого терміну.

Матеріали, представлені в цьому розділі дисертації, відображені у таких наукових статтях:

1. Тертишник ДЮ, Прокопюк ОС, Прокопюк ВЮ, Лазуренко ВВ, Борзенкова ІВ, Черняк ОЛ. Морфологічні особливості плаценти від вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;1(35):79-85

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Цукровий діабет — одне з найбільш поширених захворювань, частота якого коливається від 4% до 7% та має тенденцію до зростання, у тому числі в Україні [1,4]. ЦД 1-го типу становить 10-15% усіх хворих на діабет, але уражує переважно молодих людей репродуктивного віку [273]. Останнім часом досягнення акушерської ендокринології продемонстрували можливість реалізації дітородної функції пацієнтками, які страждають на ЦД. Необхідно відзначити, що частота вагітних з ЦД1 щорічно зростає на 3%, а в кожній сьомій вагітній визначається гестаційний діабет [3,16,154,201].

Наявність ЦД у жінки негативно впливає на перебіг вагітності, здійснюючи навантаження на життєво важливі органи, а прогресування васкулопатії загрожує стану матері та плода [4,12]. ЦД1 частіше асоціюється з прееклампсією (30-70%), хронічним ДВС-синдромом, самовільним перериванням вагітності (15-31%), діабетичною фетопатією (22-41%) [55,153,231]. Під час розвитку вагітності здійснюється активний ангиогенез у плаценті, але судини, які утворюються в неадекватних умовах (порушення васкулогенезу) не здатні виконувати свої функції, що призводить до плацентарної дисфункції [49,242].

У вагітних, які страждають на ЦД, у 63,2-79,2% випадків відмічається біологічна незрілість пологових шляхів, що важливо за необхідності дострокового розродження, тому в стаціонарі проводиться ретельна, іноді досить тривала допологова підготовка [19,91]. Такі ускладнення пологів, як слабкість пологової діяльності, великий плід, клінічно вузький таз, дистрес плода, небезпека пологового травматизму плода та матері спричиняють високу частоту кесаревого розтину [103,176,254].

Насьогодні остаточно не вирішено проблему оптимального ведення пологів при ЦД: питання про час та метод родозбудження залишається дискусійним, ефективність дострокового розродження залежить від

біологічної готовності організму матері до пологів. Вирішення цих питань має важливе значення, тому що майже половина КР становлять випадки відсутності ефекту від стимуляції пологової діяльності. При незрілій шийці матки частота КР зростає в 6 разів. Кількість КР при ЦД1 дорівнює 26,6% та залежить від зрілості шийки матки (9,1-62% у першороділь, 5,8-40,6% - у повторнороділь) [32,176,181]. На жаль, досі ще не розроблені методи підготовки вагітних з ЦД до пологів, та методи розродження, особливо з урахуванням наявності ПД, обумовленої ЦД.

Не вивчено перебіг пологів залежно від типу ЦД, ступеня компенсації ЦД, наявності плацентарної дисфункції. Не визначено патогенетичний вплив гормонального стану, ендотеліальних факторів, наявності ериптозу на розвиток ПД у вагітних з різними типами ЦД та вихід пологів.

Вирішення цих питань сприятиме подальшому зниженню ускладень у матері, плода та новонародженого, оперативного розродження, дистресу плода, асфіксії новонародженого, перинатальної захворюваності та смертності.

Метою дослідження стало зниження кількості оперативних пологів та перинатальної захворюваності у вагітних з цукровим діабетом на підставі уточнення клініко-патогенетичних аспектів розвитку плацентарної дисфункції в залежності від типу цукрового діабету, оптимізації підготовки до пологів та ефективного розродження.

Для досягнення мети були визначені такі завдання:

1. Проаналізувати перебіг вагітності та пологів у вагітних з ЦД для визначення наявності акушерської та екстрагенітальної патології, ускладнень вагітності та пологів, методів розродження, стану плода та новонародженого, перинатальної захворюваності та смертності.
2. Дослідити стан фето-плацентарного комплексу у вагітних з ЦД залежно від типу захворювання, з використанням даних ультразвукової фетометрії, доплерометричного дослідження,

визначення біофізичного профілю плода, кардіотокографії.

3. З'ясувати роль деяких гормонів, фосфоліпідів, ендотеліальних порушень, процесів ериптозу у вагітних з плацентарною дисфункцією, зумовленою ЦД.
4. Провести порівняльний аналіз методів підготовки до пологів та розродження вагітних з ЦД залежно від типу діабету та наявності плацентарної дисфункції з урахуванням об'єктивного стану шийки матки із застосуванням соноеластографії, перебігу пологів та інтранатального ультразвукового дослідження.
5. Уточнити морфологічний стан плаценти у вагітних з ПД, обумовленим ЦД залежно від типу ЦД та методу підготовки до пологів.
6. Розробити патогенетично обґрунтовану систему підготовки до пологів та оптимальний метод розродження вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою ЦД, з урахуванням отриманих результатів обстеження для зниження частоти оперативного розродження та перинатальних ускладнень.

У роботі були використані клінічні, біохімічні, імуноферментні, ультразвукові, доплерометричні, кардіотокографічні, цитометричні, морфологічні та статистичні методи.

Важливим етапом виконання роботи стало проведення аналізу медичної документації вагітних з ЦД, пологи в яких відбулися в Харківському регіональному перинатальному центрі КНП “Обласна клінічна лікарня” (клінічна база кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету). Було встановлено, що частота пологів у вагітних з ЦД дорівнює 4,24%, з них пологи в жінок з гестаційним діабетом - 3,49%, передгестаційним діабетом - 0,75%, таким чином, ГД зустрічався у вагітних в 4,7 раза частіше, ніж передгестаційний діабет.

Для проведення аналізу перебігу вагітності та пологів у вагітних з ЦД,

було вибрано 128 історій, серед яких у 40 вагітних (31,3%) був ЦД 1-го типу, у 6 (4,6%) - ЦД 2-го типу та у 82 (64,1%) - гестаційний дібет. Середній вік жінок був $30,6 \pm 5,7$ року, майже половина з них (47,7%) була старше 30 років. Необхідно відзначити, що у віковій групі 20-25 років було достовірне переважання кількості пацієток з ПГД+ПД, ніж тільки ГД ($\chi^2_{1-2}=9,53$; $p_{1-2}=0,003$). Звертало на себе увагу більш пізньє менархе у 74,2% жінок, а порушення менструальної функції протягом репродуктивного періоду життя майже у кожній третій (28,9%). Майже в кожній другій вагітній з ЦД (49,2%) зустрічалися ураження серцево-судинної системи та супутня ендокринна патологія – у (57,1%) жінок, зокрема ожиріння (25,8%), захворювання щитоподібної залози (31,3%). Варто зазначити, що 16,4% вагітна мала інвалідність через ускладнення передгестаційного діабету, зокрема ангіопатія очей (29,7%), енцефалопатія (14,1%), кардіопатія (14,8%), нефропатія — (20,3%).

Патологія вагітності була представлена найчастіше плацентарною дисфункцією (67,2%), анемією вагітних (37,5%) прееклампсією (12,5%), багатоводдям (38,3%), кольпіт виявлено у 43,8%, з них бактеріального генезу - у 16,1% випадків, кандидозного - у 21,1%, що підкреслює високу частоту запальних уражень статевих шляхів у вагітних, особливо в жінок з передгестаційним діабетом. За наявності ЦД різних видів більшість жінок 55,5% - народили достроково. Першовагітних було 42,9%; повторновагітних - 57,1% жінок, перші пологи були у 53,1%, переважно у вагітних з ЦД1, повторні — у 44,5%, переважно у вагітних з ГД. Середній термін пологів становив $36,8 \pm 1,9$ тижня, кожна друга вагітна народила достроково, частота кесаревого розтину становила 75,8%, що свідчить про вкрай високий відсоток оперативного розродження у жінок з ЦД. Діабетична фетопатія визначалася майже у 42,2% вагітних з ЦД, що є свідченням суттєвого негативного впливу ЦД на стан плода, незалежно від форми ЦД. У стані асфіксії народилося більше половини новонароджених (57%). Спостерігалися

такі ускладнення пологів та захворювання новонароджених: слабкість пологової діяльності (28,1%), дистоція плечиків (23,4%), гіпоглікемія (14,8%), ураження ЦНС (13,3%), жовтяниця (8,6%), респіраторний дистрес синдром (5,5%).

При визначенні кореляційних зв'язків за шкалою Чедока між ускладненнями вагітності та пологів з урахуванням наявності ЦД різних типів було виявлено високодостовірну пряму кореляцію між ЦД та плацентарною дисфункцією ($r=0,45$; $p<0,001$); плацентарна дисфункція мала слабку кореляцію з ГД ($r=0,24$; $p=0,01$) і помірну - з ЦД1 ($r=0,35$; $p=0,02$). Визначено пряму кореляцію між ЦД 1-го типу та кольпітом ($r=0,54$; $p=0,009$), високодостовірну помірну пряму кореляцію між кесаревим розтином та наявністю ЦД 1-го типу ($r=0,32$; $p<0,001$) та високодостовірну помірну зворотню кореляцію між кесаревим розтином та ГД ($r=-0,31$; $p<0,001$). Маса новонароджених мала пряму кореляцію з ЦД1 ($r=0,38$; $p=0,001$), імовірно за рахунок високої частоти діабетичної фетопатії. Показник стану плода (оцінка за шкалою Апгар) мав пряму помірну кореляцію з розвитком плацентарної дисфункції ($r=0,36$; $p=0,009$). Таким чином, подані статистичні дані дозволяють краще зрозуміти взаємозв'язок цукрового діабету з ускладненнями вагітності та станом плода та новонародженого.

Отримані дані при вивченні впливу ЦД на перебіг вагітності та стан плода також збігаються з результатами дослідження Bashir (2019) зі співавт. [76] та Walker AR та співавт. [278], якими доведено підвищення у вагітних з ЦД частоти дистоції плечиків, передчасних пологів, мертвонародження, прееклампсії, кесаревого розтину, підвищення маси тіла для гестаційного віку (LGA), гіпоглікемії порівняно з фізіологічною вагітністю.

Для досягнення встановленої мети та вирішення завдань було проведено проспективне комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 137 вагітних, з яких 107 (78,1 %) - мали різні форми ЦД, з них у 77 (72%) була діагностована плацентарна дисфункція. 75 (70,1%) жінкам під

час спостереження за вагітністю був встановлений діагноз гестаційний діабет, 32 (29,9%) вагітні мали передгестаційний діабет (ПГД), виключно цукровий діабет 1-го типу. 30 (21,9%) вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та пологів без ознак акушерської та екстрагенітальної патології склали контрольну групу. Необхідно відзначити, що у 77 (72%) вагітних була діагностована плацентарна дисфункція, з них у всіх 32 вагітних з ПГД та 45 (60%) вагітних з гестаційним діабетом, що свідчить про вкрай негативний вплив ПГД та гестаційного діабету на стан плода за рахунок порушення функції плаценти.

Аналіз анамнестичних даних та паритету вагітних з ПД, обумовленою ЦД, було визначено, що серед пацієнток з ПГД переважали першороділлі та повторнороділлі з ГД. 68% жінок з ГД були віком старше 30 років, середній вік вагітних з ГД дорівнював $32,8 \pm 4,5$ року. У групі вагітних з ПГД навпаки, більшість перебувала у віці до 30 років – 62,5%, середній вік становив $27,4 \pm 4,8$ року, що обумовлено наявністю тяжкої екстрагенітальної патології та збігалось з даними Walker AR та співавт. [278].

Серед екстрагенітальної патології у вагітних з ПД, обумовленою ГД або ПГД, найчастіше відзначали захворювання щитоподібної залози (30,7% та 43,8%) вагітних. На гіпертонічну хворобу страждали 32% та 12,5% вагітних, відповідно в жінок з ГД та ПГД. Ожиріння відзначено у 28% жінки з ГД та 40,6% вагітних з ПГД. Захворювання серця, відповідно за групами, у 22,7% та 25%, сечовидільної системи – у 16% та 25%. Анемію слабого ступеня визначили у 19 (25,3%) та 8 (25%) жінок відповідно при ГД та ПГД. Варто зазначити, що у 20 (62,5%) вагітних з ЦД1 була інвалідність, яка виникла через ускладнення діабету, зокрема, ангіопатія очей – у 6 (25,3%) та 24 (75%) випадках, ангіопатія кінцівок – у 1 (1,3%) та 24 (75%), енцефалопатія – у 1 (1,3%) та 12 (37,5%), кардіопатія - у 2 (2,7%) та 10 (31,3%), нефропатія - у 2 (2,7%) та 22 (68,8%). Привертає до себе увагу значна кількість ендокринної та серцево-судинної патології в обстежених

вагітних з ЦД та ПД, яка, окрім основного захворювання, може негативно впливати на стан матері та плода. Так, ендокринна патологія, крім ЦД, превалювала у вагітних з ПД, обумовленою ЦД1 (84,4%), порівняно з вагітними з ГД (58,7%), що в більшій частині випадків зумовлено наявністю ожиріння. Водночас серцево-судинна патологія частіше зустрічалася у вагітних з ГД (54,7%), ніж при ЦД, що може бути обумовлено більш старшим віком вагітних з ГД.

Вивчення гінекологічного анамнезу показало, що запальні захворювання жіночих статевих органів спостерігалися у 43 (40,2 %) жінок з ЦД, особливо у жінок з ЦД1 у вигляді кольпіту – 30 (69,8%), зокрема бактеріальний вагіноз – у 13 (30,2%), кандидоз – у 17 (39,5%). Отримані дані свідчать про значну кількість запальних захворювань та велику можливість розвитку септичних ускладнень для матері та плода та плацентарної дисфункції [286].

Наявність ЦД у вагітної є значним фактором ризику розвитку плацентарної дисфункції. Плацентарна дисфункція (ПД) - патофізіологічний феномен, що веде до порушення здатності плаценти підтримувати адекватний і достатній метаболізм між матір'ю та плодом [9,49].

Стан ФПК та наявність ПД в обстежених вагітних встановлювали згідно з ультразвуковими даними фетометрії, плацентометрії, доплерометрії; показників біофізичного профілю плода [66,78,113,235]. Оцінюючи результати проведеного доплерометричного дослідження плацентарно-плодового та маткового кровоплину, звертають на себе увагу найбільші відмінності у вагітних з ПД, особливо обумовлені ЦД, зокрема підвищення ПІ в артерії пуповини ($1,18 \pm 0,06$), зниження ПІ в СМА ($1,29 \pm 0,12$) та СДО в СМА ($2,1 \pm 0,1$), які вірогідно відрізнялися від показників контрольної групи ($p < 0,05$).

У вагітних жінок із ГД, ускладненою ПД, доплерометрія дозволила встановити також вірогідні відмінності від контрольної групи та вагітних з

ГД без ПД, але меншою мірою. Зокрема, в артерії пуповини виявлене підвищення пульсового індексу (ПІ) ($1,09 \pm 0,05$) щодо показника ПІ у вагітних жінок з контрольної групи ($0,82 \pm 0,07$). Вірогідно відрізнявся результат між жінками із ГД та ПД та вагітними з контрольної групи за показником систоло-діастолічного співвідношення в СМА ($2,2 \pm 0,1$ та $3,6 \pm 0,3$) ($p < 0,05$). При дослідженні кровоплину у середній мозковій артерії (СМА) було виявлено зниження ПІ у вагітних пацієток із ГД з ПД ($1,35 \pm 0,08$) порівняно з жінками, які мали фізіологічний перебіг гестаційного процесу ($1,85 \pm 0,16$). Зазначені зміни доплерометричних показників можуть бути свідченням плацентарної дисфункції та порушення кровопостачання мозку плода. Звертає на себе увагу відсутність відмінностей при доплерометричному дослідженні маткових артерій у вагітних досліджуваних груп: при ПД, обумовленому ЦД - $0,76 \pm 0,05$; при ПД, обумовленому ГД - $0,71 \pm 0,06$; у контрольній групі - $0,69 \pm 0,07$. Отримані дані вказують на переважний вплив ПД на плацентарно-плодовий кровоплин у вагітних з ЦД.

Таким чином, результати проведеного доплерометричного дослідження плацентарно-плодового кровоплину, дали змогу встановити, що у жінок з плацентарною дисфункцією на тлі як ПГД, так і ГД відзначалося порушення гемодинамічного забезпечення плода, які відрізнялися залежно від типу ЦД, більш вираженого при ЦД1.

Оцінка БПП у вагітних з ЦД дорівнювала $8,3 \pm 0,2$ балу, у випадках наявності ПД знижуючись до $7,8 \pm 0,4$ балу, що вірогідно відрізняється від показника контрольної групи ($p < 0,05$). БПП оцінювався у вагітних з ПД, обумовленою ЦД, як задовільний в 14,9 % випадків, сумнівний в 64,4% і незадовільний у 20,6%. У вагітних з ГД БПП вірогідно не відрізнявся від контрольних показників. Порушення стану плода на КТГ були визначені переважно у вагітних з ПД на тлі ЦД (4,7-5,6% легкого ступеня $8,3 \pm 0,2$ балу) та у 2,8% середнього ступеня тяжкості ($6,8 \pm 0,3$ балу).

Передбачувана вага плода дорівнювала 4050 ± 150 г в основній групі та

3410±110г - у контрольній ($p<0,05$). Отримані результати УЗД свідчили про наявність діабетичної фетопатії у жінок з ЦД. Частота виявлення діабетичної фетопатії у вагітних з передгестаційним ЦД (43,8%) зустрічалася в 2,3 рази частіше, ніж при ГД (18,7%). ЧСС плодів в обстежених групах не відрізнялася та дорівнювала 148±12 уд/хв ($p>0,05$). Товщина плаценти в основній групі дорівнювала 4,6±0,5 см, у контрольній 3,1±0,3 см, перевищування в 1,5 разу ($p<0,05$), хоча в 18,7% випадків зустрічалася гіпоплазія плаценти, переважно в жінок з ПГД. Амніотичний індекс (АІ) був вірогідно нижче в жінок з ПГД (11,7±0,5) порівняно з групою контролю (17,4±0,6), та порівняно з жінками з ГД (15,3±0,8см). На думку Сафонової І.М. АІ не завжди інформативний у жінок з ЦД, тому необхідно звертати увагу на висоту кишень амніотичної рідини [55]. Таким чином, ГД спричинив плацентарну дисфункцію у 45 (60%) вагітних, а цукровий діабет 1-го типу - у 32 (100%). Фетопатія плода діагностована у 14 (18,7%) при ГД та у 14 (43,6%) - при ПГД.

За результатами клініко-біохімічного обстеження вагітних з ПД, обумовленим ЦД, було виявлене збільшення вмісту триглицеридів у крові вагітних з ЦД, що, на думку К.В.Тарасенко (2016), обумовлено зниженням утилізації глюкози в тканинах унаслідок підвищення інсулінорезистентності [57].

При дослідженні згортання крові та фібринолізу у вагітних з ПГД, ускладненими плацентарною дисфункцією, визначено скорочення часу рекальцифікації та зменшення АЧТВ, скорочення протромбінового (10,7±0,2 с) та тромбінового часу (14,9±0,1 с), антитромбіну (71,5±4,2%) та плазміногену (майже вдвічі 7,7±1,3 г/лх 10⁻²), підвищення змісту фібриногену (4,9±0,2 г/л) та ПДФ (втричі -15,5±2,1 мг/л) порівняно з показниками контрольної групи ($<0,001$). У жінок з передгестаційним діабетом визначено глюкозурію в 7 (21,9%) випадках, кетонурію - у 4 (12,5%), ацетонурію - у 3 (9,4%). Отримані результати свідчать про можливість погіршення адаптації

матері та плода до подальшого перебігу вагітності та пологів. Звертало на себе увагу той факт, що 22 вагітні з ПД, обумовлену ЦД, мали переважно середню тяжкість ЦД у стадії субкомпенсації, серед них діабетичну енцефалопатію мали 12 (54,5%) вагітних, кардіоміопатію – 10 (45,5%), універсальну ангіопатію – 22 (100%), нефропатію – 22 (100%).

При дослідженні мікробіоти піхви у вагітних з ПД, обумовленою ЦД, бактеріальна інфекція виявлена у 65,6%, кандидозна - у 43,8%, вірусна - у 25% вагітних. Серед бактеріальних збудників найчастіше зустрічався епідермальний стафілокок (34,3%), ентеробактерії (21,9%), стрептококи (9,4%), змішані інфекції зустрічалися в кожній другій вагітній з ПД. У вагітних з ГД бактеріальна флора зустрічалася в 40%, кандидозна - у 23,3% , вірусна - у 16,6%. Отримані дані свідчать про наявність кольпітів та загрозу розвитку хоріоамніонітів, тому застосування для підготовки до пологів механічних методів нелогічне через можливість висхідного інфікування, розвитку септичних ускладнень у пологах та післяпологовому періоді.

Відомо, що фізіологічний перебіг вагітності та вихід пологів залежить від гормонального стану організму вагітної, на який може значно впливати як екстрагенітальна патологія, так і наявність плацентарної дисфункції, тому що плацента - це ендокринний орган, який продукує низку гормонів та біологічно активних речовин [6,22,89,108]

Гормональний статус вагітних з ПД, обумовленою ЦД, продемонстрували значне підвищення вмісту прогестерону ($393,5 \pm 41,8$ нг/мл), що вдвічі перевищувало контрольні показники ($181,4 \pm 27,3$ нг/мл) ($p < 0,05$); зниження вмісту простагландинів групи F2a ($116,1 \pm 14,2$ нг/мл) порівняно з контролем ($142,4 \pm 21,6$ нг/мл), зниження окситоцину ($76,2 \pm 9,4$ нг/мл) при контрольних рівнях ($121,8 \pm 13,5$ нг/мл) ($p < 0,05$). При ГД та ускладненні вагітності плацентарною дисфункцією, відмічалось аналогічне підвищення показників прогестерону ($287,4 \pm 25,6$ нг/мл) ($P_{2-4} < 0,001$), окситоцину ($83,1 \pm 7,1$ нг/мл) ($P_{2-4} < 0,001$) та ПГФ2a ($122,2 \pm 3,7$ нг/мл) (P_1 -

$p < 0,001$). Отримані дані свідчать про значний вплив плацентарної дисфункції, яка негативно змінює гормональний стан вагітної, що спричинює проблеми готовності організму жінки до пологів та скорочувальної діяльності матки [246].

Доведено, що ПД - це клінічний синдром, пов'язаний із порушенням функцій плаценти (транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної), які зумовлені морфо-функціональними змінами за ініціації розладів матково-плацентарної перфузії ендотелій-залежного генезу [10,21,270]. Відомо, що гестаційна ендотеліопатія - це дисбаланс, який виникає під час вагітності, між продукцією вазодилатуючих та вазоконстриктивних, а- та протромбогенних, анти- та проліферативних факторів, який призводить до зниження матково-плацентарної перфузії та може призвести до самовільних викиднів, патології плацентації, плацентарної дисфункції, ЗРП, передчасних пологів, прееклампсії, загибелі плода [8,73]. Визначено, що судинні та гемодинамічні порушення, а саме: ураження плацентарного бар'єру із порушенням його проникності, редуція матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплину, незрілість ворсинчастого дерева – є первинною причиною формування плацентарної недостатності [45,46,148].

Провідне місце серед згаданих вище порушень належить функціональному стану ендотелію судин, який відіграє ключову роль у підтримці нормального їх функціонування за допомогою синтезу вазоактивних субстанцій, насамперед оксиду азоту (NO) та ендотеліну (ET), регулюючих судинний тонус, агрегацію тромбоцитів та проліферацію гладенько-м'язових елементів судинної стінки, стан мікроциркуляції та всіх складників, які беруть участь у розвитку плаценти. Ендотеліальні фактори цілком імовірно виступають важливим тригером розвитку плацентарної дисфункції [10].

Слід зазначити, що розвиток плаценти забезпечують адекватний васкулогенез та ангіогенез. Головною регулюючою ланкою ембріонального

васкулогенезу є судинно-ендотеліальний фактор росту (СЕФР). За рахунок реалізації паракринного шляху СЕФР впливає на ендотелій судин, регулюючи в такий спосіб формування та роботу судин плаценти [109]. Формування простору судини так само забезпечується СЕФР, зміни вмісту СЕФР є причиною апоптозу ендотелію, що призводить до обструкції й регресії судин [10,96,109]. При аналізі результатів дослідження ендотеліальних факторів у вагітних з ПД, обумовленою ЦД, відзначалося достовірне зниження сироваткових показників СЕФР ($69,4 \pm 2,4$ пг/мл) порівняно з вагітними з ГД ($88,5 \pm 4,5$ пг/мл) ($P_{1-3} < 0,001$) та контрольними показниками ($119,2 \pm 5,1$ пг/мл) ($P_{1-4} < 0,001$). Також виявлене підвищення показників ET-1 у вагітних з ПГД та ПД ($3,13 \pm 0,49$ пг/мл) порівняно з жінками контрольної групи ($0,98 \pm 0,09$ пг/мл) ($P_{1-4} < 0,001$) та вагітними з діабетом, але без ПД ($1,09 \pm 0,21$ пг/мл) ($P_{1-3} < 0,001$). При дослідженні було виявлено зниження показника eNOS при ЦД та ПД ($58,0 \pm 1,4$ пг/мл), у вагітних з ЦД ($68,2 \pm 1,4$ пг/мл), у контрольній групі - $82,5 \pm 1,9$ пг/мл. Необхідно відзначити зміни ендотеліальних показників у вагітних з ПД, обумовленою ГД, які також вірогідно відрізнялися від контрольних показників ($P_{1-4} < 0,001$), що може свідчити про вплив плацентарної дисфункції на ендотеліальні показники у вагітних з різними типами ЦД. При ГД та ПД ендотеліальні показники також мали відмінності порівняно з аналогічним показником у жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($p < 0,05$).

Як видно з отриманих результатів, зміни рівнів СЕФР, ET-1, eNOS характерні для жінок, у яких вагітність ускладнена плацентарною дисфункцією. Аналогічні зміни були отримані І.Б.Борзенко (2020), Є.Є.Білим при дослідженні вагітності, ускладненої бронхіальною астмою, але показники ендотеліальної функції при БА були в рази вищими, особливо СЕФР [8,10]. Отримані нами результати, які свідчать про зниження СЕФР, можуть бути зумовлені порушенням васкулогенезу при ЦД, особливо 1-го типу, де мікроциркуляція, васкулогенез та ангіогенез недостатні за рахунок

основного захворювання. Підтвердженням цього можна вважати компенсаторне потовщення плаценти та збільшення її ваги за рахунок судин хоріону та котиледонів у вагітних як з ЦД, так і ГД меншою мірою, які супроводжувалися плацентарною дисфункцією.

При дослідженні ET-1 виявлене підвищення його показників у вагітних з ЦД та ПД майже втричі порівняно з жінками контрольної групи та в 1,5 раза у вагітних з ГД та ПД ($p < 0,05$), що свідчить про скорочення та спазм судин, у тому числі плацентарних, це призводить до змін у фетоплацентарному комплексі, страждань плода (дистрес) та плацентарної дисфункції, що підтверджується як доплерометричними, так і морфологічними результатами досліджень.

Вірогідне зниження показника eNOS при плацентарній дисфункції, обумовленої цукровим діабетом в 1,4 раза порівняно з контрольними показниками - ($p < 0,05$), та в 1,3 раза у вагітних з ГД та ПД ($p < 0,05$) свідчить про погіршення стану NO-регулюючої системи. Аналогічні дані були отримані при дослідженні вмісту eNOS у плаценті у вагітних жінок з ожирінням [57].

Отримані дані про ендотеліальні фактори у вагітних з ПД, обумовленою різними формами ЦД, свідчать про наявність у них виразних ендотеліальних порушень, що може бути використано для розуміння механізмів розвитку та ранньої діагностики плацентарної дисфункції. Отже, зміни ендотеліальних факторів у крові вагітних з цукровим діабетом, зокрема SEФР, ET-1, eNOS, можуть слугувати ранніми маркерами розвитку плацентарної дисфункції, що потребує негайного обстеження плода та своєчасного розродження з використанням за необхідності індукції пологової діяльності для покращення материнських та перинатальних наслідків.

Фізіологічний перебіг вагітності завжди супроводжується станом підвищеного оксидативного стресу (ОС). ОС - патологічний стан, обумовлений порушенням рівноваги між прооксидантною та антиоксидантною

системами. Він має важливу функцію в розвитку та функції фетоплацентарного комплексу [102,170,241]. Переважання стресорних факторів спричиняють значне пошкодження білків, ліпідів, ДНК-клітин. Окислювальним процесам піддаються білки й фосфоліпіди. Як відомо, ЦД пов'язаний з активацією процесів оксидативного стресу. Взаємодія надлишків глюкози з білками спричиняє продукцію кінцевих продуктів глікування (AGEs), далі вони зв'язуються з власними рецепторами і здійснюється утворення активних форм кисню (O_2^- , OOH^- , H_2O_2 , $-OH$, $ROOH$, $LOOH$). Якщо число таких агресивних атомів кисню велике, починається загибель клітин, насамперед нейронів, трофобластів, ендотеліоцитів, що загрожує такими ускладненнями, як прееклампсія та плацентарна недостатність [170,205]. Більшість реактивних форм кисню постійно утворюється в клітинах, але їх рівень у нормі невеликий і клітина самостійно їх інактивує за допомогою антиоксидантної системи. Головним джерелом більшості оксидантів і антиоксидантів у вагітних є плацента. Як зазначено вище, ОС відіграє провідну роль у розвитку ендотеліальної дисфункції плаценти при ЦД [205]. Гіперпродукція АФК посилює дисфункцію судин у матково-плацентарному кровотоці, це викликає уповільнення кровотоку в плаценті, що виступає важливим фактором ризику розвитку ПД. Значне продукування NO плаценти відбувається у вагітних з ЦД1 [97]. Оксид азоту — важлива молекула для біохімічних процесів в організмі. NO синтезується з L-аргініну під дією NO-синтазного ферменту, представленого в 2-х ізоформах: нейрональній, індукцибельній (iNOS) та ендотеліальній (eNOS). Оксид азоту відповідає за вазодилатацію, регуляцію процесів, агрегацію тромбоцитів, розслаблення м'язів, пострецепторні реакції. Під час ЦД знижується eNOS та підвищується iNOS. Це спричиняє пероксинитрит, який пошкоджує білки, ліпіди, ДНК клітин, викликаючи апоптоз [5,147]. Важливим біомаркером, який впливає на якість оксиду азоту, є SEФР, який знижується ще до розвитку судинних ускладнень при ЦД1 [109]. Крім того, гіпоксія тканин,

ішемія, що спостерігається під час вагітності, слугують додатковими факторами, які підвищують утворення реактивних оксидантів у різних органах та тканинах. Маркерами оксидативного стресу є малоновий альдегід, ізопростан, арахідонова кислота. Їх знаходять у плаценті, крові, плазматичній мембрані мікроворсин при вагітності, ускладненій преєклампсією. Таким чином, окислювально-відновлювальні реакції та їх рівновага є важливими механізмами у функціонуванні клітини. Несприятливі ендо- та екзогенні впливи порушують клітинний гомеостаз, унаслідок чого формується ОС [241]. Подібні стани супроводжують декомпенсований ЦД, пов'язаний з гіперглікемією та гіперпродукцією запальних біомаркерів. Це запускає каскад патологічних реакцій, при яких синтезуються кінцеві продукти окиснення глюкози та активні форми кисню. На сьогодні доведено, що окислювальний стрес відіграє важливу роль у патофізіології як ЦД, так і ПД [213].

Повідомлялося, що циркулюючі еритроцити, які перенесли окислювальний стрес, піддаються ериптозу - запрограмованій загибелі клітин, явищу характерному тільки для еритроцитів [83,119]. Еритроцити - це без'ядерні клітини, у яких відсутні основні органели, включаючи ядро і митохондрії. Відсутність органел обмежує кількість метаболічних реакцій, які відбуваються в еритроцитах, щоб зекономити ресурси для підтримання основної функції еритроцитів — забезпечення газообміну шляхом переносу гемоглобіну [196]. Ці структурні та метаболічні особливості роблять їх дуже уразливими. Відомо, що ЦД пов'язаний з аномаліями еритроцитів, включаючи зміни морфології, текучості мембран, тенденцію до деформації і агрегації [67,269, 285]. Подібні аномалії еритроцитів також спостерігаються при ГД [112]. У відповідь на різні несприятливі стимули (низький енергетичний статус, окислювальний стрес, гіперосмолярність тощо) еритроцити піддаються ериптозу, який являє собою спосіб суїцидальної загибелі клітин [83;119]. Ериптоз спричиняє очищення крові від

пошкоджених еритроцитів, що може сприяти розвитку анемії [180]. На молекулярному рівні найбільш важливими особливостями цього процесу є транслокація PS від внутрішнього листка клітинної мембрани до його зовнішнього листка й гіперпродукція ROS [83]. Про прискорений ериптоз та пошкодження мембран еритроцитів повідомлялося при багатьох захворюваннях, включаючи цукровий діабет [90;215;229,267]. Однак вивчення особливостей ериптозу при ПД у вагітних з ЦД може бути використано для розроблення нових біомаркерів на основі ериптозу для моніторингу ПД і прогнозування виходу пологів та розвитку ускладнень.

Нами було проведено вивчення показників ериптозу та особливостей фізико-хімічного стану фосфоліпідного біошару в клітинних мембранах циркулюючих еритроцитів у 40 вагітних з ПД, обумовленою ЦД, 12 вагітних склали контрольну групу. Визначено, що ПД у вагітних з ЦД був пов'язаний зі статистично значущим збільшенням кількості аннексин V-позитивних ериптотичних клітин ($1,84 \pm 0,31$), які є PS-відображенням ериптотичних циркулюючих еритроцитів ($p < 0,001$), і MFI аннексину V-FITC в еритроцитах ($321,7 \pm 30,3$) ($p < 0,001$). Ці дані свідчать про активацію ериптозу у вагітних з ПД, обумовленою ЦД. До того ж, у цих пацієнтів були більш високі значення MFI флуоресценції DCF ($351,1 \pm 27,4$) ($p < 0,001$) порівняно з контрольними суб'єктами ($268,3 \pm 29,2$), що свідчило про надмірну продукцію ROS в еритроцитах.

Звертає на себе увагу той факт, що у вагітних з ГД, але без ПД, усі вищеперелічені параметри не змінювалися ($p > 0,05$). Таким чином, можна думати, що ГД не супроводжується активацією ериптозу. На відміну від ЦД, ГД, ускладнена ПД, супроводжувалася статистично значущим підвищенням як відсоткового вмісту аннексин V-позитивних клітин, так і MFI аннексину V-FITC ($p < 0,001$), що свідчить про більш високий ступінь ериптозу порівняно з жінками з фізіологічною вагітністю без екстрагенітальної патології. Однак це підвищення показників ериптозу було менш виразним порівняно з вагітними

з ПГД. Важливо відзначити, що значення MFI DCF у цій групі були найбільш високими серед усіх груп спостереження. Різниця з контрольною групою була статистично значущою ($p < 0,001$), що свідчить про те, що ПД на тлі ЦД асоціюється з вищим ступенем генерації ROS.

Порівняно зі спектрами флуоресценції зонда O1O в еритроцитах контрольної групи значні зміни в спектрах флуоресценції зонда, які спостерігалися у вагітних з ПД, обумовленою ЦД, відображалися значним статистично значущим зменшенням відношення інтенсивностей флуоресценції IT^*/IN^* ($1,32 \pm 0,07$). Такі зміни свідчать про більш високу гідратацію ділянки, у якій знаходиться зонд. Крім того, можна відзначити, що короткохвильовий зсув (4 нм) максимуму флуоресценції фототавтометра (T^*) у випадку ПД на тлі ЦД є додатковим свідченням зазначеного збільшення гідратації ділянки розташування зонда.

Важливо відзначити, що ПД, обумовлена ЦД, асоціюється з більш виразним зниженням відношення IT^*/IN^* порівняно з жінками, які мали ГД ($1,45 \pm 0,09$) ($p < 0,001$). ГД не спричиняв статистично значущих змін параметра, який характеризує флуоресценцію зонда O1O ($p > 0,05$). Спектри флуоресценції зонда O1O в мембранах еритроцитів, отримані від вагітних з ГД, збігалися з відповідними спектрами контрольної групи ($1,48 \pm 0,11$). Цей результат свідчить про відсутність змін у гідратації ліпідної мембрани еритроцитів у вагітних з ГД без ПД. До того ж, різниця в співвідношенні IT^*/IN^* між пацієнтками з ЦД та ГД була статистично значущою ($p < 0,001$), що вказує на вплив ПД, обумовленої ЦД, на стан мембран еритроцитів.

Отримані нами результати демонструють, що розвиток ГД не пов'язаний з надмірним впливом PS та надмірною продукцією ROS, це дозволяє припустити, що ериптоз не активується у пацієнтів з ГД. Однак було виявлено, що ЦД та ПД пов'язані з активацією ериптозу. Ці дані підтверджують інші дослідження про вплив ЦД на ериптоз [90,229]. Отримані нами дані демонструють, що ROS-залежні механізми беруть участь

в ериптозі, індукованому ПД та ЦД. Це збігається з повідомленнями про роль пошкодження клітин, пов'язаного з окислювальним стресом, в обох станах [170;205]. Зокрема, АФК викликають перекисне окиснення ліпідів, викликаючи пошкодження клітинних мембран. Під дією АФК окислюються поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), які знаходяться у фосфоліпідах мембран [258]. Це викликає зниження текучості мембрани та збільшення в'язкості, що змінює проникність і функції мембрани. Крім того, при апоптозі можуть спостерігатися мембранні аномалії, а більш висока текучість мембран може запускати апоптоз [169,225].

У цьому дослідженні зменшення відношення IT^*/IN^* свідчить про збільшення гидратації мембрани [219] в ділянці розташування зонда і, таким чином, свідчить про зниження ліпідного порядку мембрани [143] щодо полярної ділянки ліпідної мембрани, обумовлене ЦД. Ці дані узгоджуються з активацією ериптозу. Крім того, відомо, що ЦД пов'язані зі змінами мембран еритроцитів [188].

Таким чином, отримані нами дані свідчать про те, що еритроцити у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою ЦД1, більше схильні до ериптозу та характеризуються змінами клітинних мембран, що не спостерігається при гестаційному цукровому діабеті без плацентарної дисфункції.

Н.В.Кресюн та співавт.(2017) експериментально доведено, що у щурів з викликаним діабетом збільшувався рівень холестерину та зменшувався вміст загальних фосфоліпідів у мембранах еритроцитів з катастрофічним зменшенням фосфатидилхоліну, що свідчило про напруженість компенсаторних механізмів підтримки стабільності “плинності” мембран [36]. Доведено, що фосфоліпіди мають виразну антиоксидантну дію, котра реалізується шляхом пригнічення утворення в організмі високотоксичних вільних радикалів, які пошкоджують клітинні мембрани. Вибір мембран еритроцитів як об'єкта дослідження зумовлений тим, що в еритроциті

присутні загальні принципи молекулярної організації плазматичних мембран. Саме ці закономірні зміни екстраполюються на інші мембранні системи, що й зумовило інтерес до вивчення ериптозу. Між плазмою крові та еритроцитами відбувається постійний обмін фосфоліпідів, завдяки наявності в молекулі залишків фосфорної кислоти та через більшу гідрофільність, ніж у холестерину, ФЛ є своєрідними розчинниками для ХС та для інших високогідрофобних сполук. Доведено в експерименті зменшення ФЛ у мембранах еритроцитів майже в 5 разів при ЦД, отже при ЦД розвивається вибіркова дизліпідизація мембран, що призводить до змін фізико-хімічних властивостей мембран і зростання їх мікрров'язкості [36]. Тому важливо оцінити вміст ФХ у крові вагітних та вплив лікувально-профілактичного введення ФХ на мембрани еритроцитів, що запобігало б деструктивним процесам.

За даними дослідників, на тлі ЦД достовірно збільшується вміст загального холестерину (вдвічі) й зменшується вміст загальних ФЛ (вдвічі), особливо ФХ у мембранах еритроцитів, що призводить до зростання коефіцієнту їх співвідношення (в 3,5 раза), це є ознакою дискоординації ліпідного обміну в мембранах. Зниження ФХ свідчить про напруженість компенсаторних механізмів підтримки стабільної плинності мембран [36].

Аналіз рівня ФХ у нашому дослідженні виявив його вірогідне зниження у вагітних з ПД як з ЦД ($27,2 \pm 1,1$ у.о.), так і з ГД ($26,7 \pm 1,4$ у.о.) порівняно з контрольною групою ($46,5 \pm 2,1$ у.о.) і вагітними без ознак ПД ($39,5 \pm 2,1$ у.о.), що свідчить про порушення гомеостазу фосфоліпідів у крові вагітних з ПД. Таким чином, напередодні розродження у вагітних з ЦД визначається відносна недостатність ФХ, обумовлена плацентарною дисфункцією, що свідчить про можливість успішного патогенетичного використання фосфоліпідних комплексів.

Залежно від методу підготовки до пологів та пологозбудження обстежені вагітні (107 жінок) були розподілені на 2 підгрупи: група А - 51

(47,7%) жінка, яким підготовка до пологозбудження проведена традиційним методом з використанням піхвового введення гелю ПГЕ2 (динопростон); група В - 56 (52,3%) вагітних, яким преіндукцію проводили запропонованим комплексним методом введення ПГЕ2 та введенням ФХ.

Порівняльна характеристика змін гормонального стану та БАР обстежених пацієнток під впливом проведення підготовки до пологів з використанням ФХ продемонструвала такі результати. Під час аналізу змін гормонального стану у вагітних, яким використано для преіндукції ПГЕ2 привертає на себе увагу нормалізація гормонів, які відповідають за скорочувальну функцію матки під час пологової діяльності, зокрема прогестерону, естрадіолу, ПГ F2 α , але недостатня нормалізація окситоцину $92,9 \pm 6,1$ пг/мл та ФХ $33,2 \pm 1,5$ пг/мл, особливо за наявності ПД. Результати вичення рівня гормонів у вагітних, яким для преіндукції був використаний комбінований метод, крім зниження прогестерону $175,5 \pm 15,1$ пг/мл, спостерігалася нормалізація ПГ F2 α $152,9 \pm 8,7$ пг/мл, естрадіолу $22,7 \pm 1,9$ пг/мл (21,7-23,5) та окситоцину $104,3 \pm 7,8$ пг/мл майже до контрольних показників. Рівень ФХ - $40,7 \pm 1,6$ у.о. також сягав контрольних показників $46,5 \pm 2,1$ у.о. Таким чином, після проведення преіндукції звертало на себе увагу підвищення рівня ФХ та нормалізація гормонів, яка особливо відмінною була при застосуванні комплексного методу, що є свідченням його ефективності як за рахунок ПГЕ2, так і застосування фосфоліпідних фракцій, зокрема ФХ.

Після проведення комплексної підготовки до пологів з використанням ФХ досягнуто змін у вмісті СЕФР, eNOS та ET-1, що свідчать про можливість зниження спазму судин, покращення кровообігу та кровопостачання, перетворення L-аргініну на NO за допомогою eNOS за рахунок впливу ФХ при ПД, обумовленій ЦД. Особливо це важливо при передгестаційному діабеті, коли судини значно пошкоджені та недостатньо розгалужені через вплив екстрагенітальної патології, що викликає захворювання не тільки

матері, а й плода через недостатнє функціонування фетоплацентарного комплексу.

Відомо, що ефективне завершення вагітності та пологів без ускладнень з боку матері та новонародженого значною мірою залежить від стану шийки матки напередодні пологів. Оцінка готовності шийки матки за шкалою Бішопа продемонструвала, що 20% жінок контрольної та майже всі вагітні з ЦД мали незрілу (72,3%) або недостатньо зрілу (27,7%) шийку матки. Середній бал за Бішопом у групі вагітних з ПД, обумовленою ЦД, становив $1,7 \pm 0,2$ бала, у групі вагітних з ПД, обумовленою ГД, - $3,5 \pm 0,3$ бала, у групі вагітних з ГД - $5,3 \pm 0,2$ бала, які вірогідно розрізнялися ($p < 0,05$). Середній бал у контрольній групі становив $8,8 \pm 0,6$ бала. Необхідно відзначити, що традиційний метод підготовки підвищував середній бал за Бішопом в 1,9 раза, а комплексне лікування - в 2,6 раза.

Ураховуючи суб'єктивізм шкали Бішоп, а для більш об'єктивної оцінки шийки матки проводилася ультразвукова цервікометрія [95,159], яка визначала довжину шийки матки, відкриття цервікального каналу та інші показники. Недостатня зрілість шийки матки у вагітних з ЦД та ПД частіше була виявлена за допомогою цервікометрії (31,1%) порівняно зі шкалою Бішопа (15%). У контрольній групі кількість перспективних шийок становила 70%, при ПД та ЦД - 25% при ГД без ПД - 40%, що є ознакою більшої об'єктивності методу ультразвукової цервікометрії, яка також продемонструвала вірогідне кількісне покращення стану шийки матки після застосування комплексного методу з використанням ФХ.

Хоча на сьогодні ультразвуковий підхід для оцінки можливості ефективного розродження становить у вимірюванні довжини шийки матки, метод соноеластографії дозволяє фіксувати ступінь жорсткості/м'якості тканини, яка на додаток до цервікометрії може надавати додаткову інформацію про процес розм'якшування шийки матки порівняно з рутинною та суб'єктивною оцінкою за шкалою Бішопа.

Упродовж останніх років велика увага приділяється сучасному ультразвуковому методу - соноеластографії, який дозволяє об'єктивно визначити еластичність тканини [51,202,210,257]. На відміну від тіла матки строма шийки матки багата на колаген, має волокнисту сполучну тканину та містить невелику кількість гладеньких м'язів та піддається реструктуризації протягом вагітності. Структура колагену стає менш організованою, що пов'язано з підвищенням гідратації та збільшенням кількості глікозаміноглікану. Дозрівання шийки матки наприкінці вагітності також пов'язане з дисперсією та поступовою деполімеризацією колагену, викликаними збільшенням металопротеїназ у матриці та зменшенням тканинних інгібіторів протеїну, що призводить до збільшення осмотичного тиску в тканинах шийки матки з подальшим набряком та розм'якшенням, що сприяє скороченню та розкриттю шийки в процесі пологів [60,209].

Найбільшу ефективність в підготовці шийки матки до пологів продемонстрував комбінований метод з використанням ФХ, тому що найнижчі показники жорсткості відмічалися в тих пацієнток, які були з у 2,1-3,2 раза кращими результатами. Таким чином, відмічалася висока ефективність комбінованого використання ПГЕ2 з ФХ порівняно з монометодом ПГЕ2, що підтверджено як суб'єктивною оцінкою зрілості шийки матки за шкалою Бішопа, так і більш об'єктивною оцінкою з використанням ультразвукової цервікометрії та еластографії з визначенням кількісних (коефіцієнт жорсткості) та якісних (колірових) показників. Отримані нами дані збігаються з результатами інших дослідників, які виконували еластографію шийки матки перед індукцією пологів та відзначили, що тканини навколо внутрішньої вісі були більш м'якими у пацієнток з вдалою стимуляцією пологів порівняно з невдалою індукцією [51].

Тривалість пологів у жінок основної групи становила $12,3 \pm 2,6$ години (8,2;14,5), контрольної - $9,4 \pm 1,9$ (7,3;11,6) годин. Другий період пологів у

пацієнток основної групи тривав 59 ± 14 хв, у контрольній - 38 ± 9 хв. Через діабетичну фетопатію переважно в першій та другій групах виникла загроза клінічно вузького тазу, що було підтверджено даними інтранатального УЗД.

У нашому дослідженні було виявлено, що при варіації АоР (кут між довгою віссю лобкової кістки та лінією від нижнього краю лобка, проведеною дотично до найглибшої кісткової частини черепа плода) у 71,9% пацієнток основної групи та 100% – контрольної від 128° до 156° пологи закінчувалися самостійно. Якщо цей показник не перевищував 128° і голівка плоду не опускалася, це було ознакою клінічно вузького тазу та показанням до кесаревого розтину.

Ці дані збігаються з результатами інших дослідників, які провели проспективне дослідження за участю 557 жінок, проаналізувавши взаємозв'язок між значеннями АоР і тривалістю другого періоду пологів. Авторами було встановлено, що при АоР $>150^\circ$ в 92,3% пологи закінчуються впродовж 60 хвилин, а при передньому виді потиличного передлежання і АоР більше 113° в другому періоді пологів вірогідність вагінальних пологів досягала 90,8% [187]. За даними Д.К. Мифтахутдиновой та співавт. [47], кут прогресії $>120^\circ$ припускає розродження через природні пологові шляхи. Кут прогресії $<120^\circ$ свідчить про необхідність завершення пологів кесаревим розтином.

Таким чином, застосування інтранатального УЗД у вагітних з ПД та ЦД дозволяє не тільки дослідити стан плода, а й визначити небезпеку виникнення клінічно вузького тазу особливо при діабетичній фетопатії та своєчасно попередити акушерські ускладнення й вибрати оптимальний метод розродження. Кесарів розтин через неможливість просування голівки плода в другому періоді пологів (клінічно вузький таз) виконано 5 жінкам з плацентарною дисфункцією, обумовленою передгестаційним діабетом та діабетичною фетопатією.

Необхідно відзначити, що частота кесаревого розтину залежала як від

типу ЦД, так і від методу підготовки до пологів, зокрема в групі ПГД+ПД застосування запропонованого метода дозволило знизити частоту кесаревого розтину у вагітних з ЦД та ПД в 2,4 раза, а вагітним з ГД без ПД зовсім уникнути оперативного розродження. У результаті ефективність (народили самостійно) застосування ПГЕ2 становила 74,6%, комплексного методу - 91,1% у вагітних з ЦД та ПД, обумовленою ЦД.

Усього в обстежених жінок народилося 77 (56,2%) хлопчиків та 60 (43,8%) дівчинок, при цьому в жінок з діабетом, особливо гестаційним, у більшості випадків народжувалися хлопчики, а у здорових жінок — дівчатка. Іншими словами, ГД частіше спостерігається в жінок, вагітних хлопчиками, що може бути обумовлено процесами, пов'язаними зі статтю [130].

У стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилося 18,7% малюків у вагітних з ГД та 37,5% у групі ПГД. З них, відповідно у групах ГД та ПГД, легкого ступеня - 14,7% та 31,2% немовлят, середнього ступеня - 4% та 6,3% дитини відповідно. Асфіксія спостерігалася вдвіч частіше у новонароджених з ПГД, ніж ГД (31,2% та 14,7% відповідно, $P_{1-3} < 0,001$), що свідчить про значну роль ПД, обумовленої ЦД в генезі асфіксії. Необхідно відзначити, що в групі, де застосований комплексний метод підготовки до пологів випадків асфіксії не виявлено.

При аналізі показників КЛС було відмічено, що показники рН у групах з ЦД мали зрушення в кислу сторону. Найбільше ці зрушення проявлялися в групі з ПД, які отримували традиційну підготовку ПГЕ2, де рН у середньому становив $7,12 \pm 0,06$, на тлі підвищених показників PCO_2 до $56,5 \pm 3,3$ мм. рт.ст., що свідчило про наявність респіраторного ацидозу у плодів. Зниження показників ВЕ у плодів цієї групи в середньому до $-7,2 \pm 0,7$ ммоль/л вказувало на виникнення у них проявів метаболічного ацидозу. Найбільш наближеними до фізіологічної норми були показники рН та PCO_2 (відповідно $7,35 \pm 0,08$ та $37,2 \pm 0,5$ мм рт. ст., $P_{2-3} = 0,08$) та ВЕ ($-3,8 \pm 0,49$ ммоль/л, $P_{2-3} = 0,03$) у новонароджених, матері яких отримували

комплексне лікування. Отримані дані свідчать, що ПД, обумовлена ЦД, викликає дистрес плода з порушенням кислотно-лужного стану крові плодів у бік ацидозу, особливо у плодів з діабетичною фетопатією. Використання ФХ у комплексній підготовці до пологів дозволяє знизити відсоток асфіксії у новонароджених та покращити КЛС.

Маса новонароджених у групі з ГД становила $3483,1 \pm 525,3$, саме в цій групі була найбільша кількість жінок (20%) у яких маса немовлят перевищувала 4000 г. У жінок з ПГД маса немовлят коливалася від 960 до 4540 г (у середньому $3178,4 \pm 607,4$) переважно за рахунок передчасних пологів та ЗРП, обумовленою ПД. Залежно від наявності ПД у вагітних з ЦД мала маса для новонародженого була в жінок з ГД 14,7%, з ПГД -18,75%, а при ГД без ПД -5,3%, що вказує на вплив ПД на масу новонародженого. Серед перинатальних ускладнень зустрічалися гіпоглікемія (14,02%), жовтяниця (8,4%), респіраторний дистрес синдром (5,6%), ураження ЦНС (9,3%) переважно від вагітних із ПД, обумовленого ЦД. Отримані результати вказують на переваги використання ФХ, який знижує пологовий травматизм у плода та новонародженого порівняно з використанням традиційних простагландинів групи E2.

При морфологічному дослідженні плацент були виявлені типові зміни для плацентарної дисфункції, обумовленої ЦД, які є результатом тривалої дисциркуляції: збільшення ваги та розмірів плацент, кількості котиледонів на макроскопічному рівні. При мікроскопічному дослідженні виявлено збільшення ворсин, судин у ворсинах, потоншення плацентарного бар'єру, відкладення фібриноїду, особливо в групі з ПД, обумовленою ЦД. Зміни були більш виражені в плацентах, отриманих після пологів жінок з предгестаційним діабетом, який є тривалою й тяжкою патологією, переважно дисциркуляторні розлади у вигляді розширення судин та їх повнокров'я. Виявлені зміни майже не залежали від методу преіндукції.

Оптимізація та підвищення ефективності виходу пологів у вагітних з

ЦД та ПД полягає в тому, що запропонований нами спосіб використовується у жінок з ЦД, у яких наявна неготовність пологових шляхів, вагінальна інфекція та ПД, яка сприяє розвитку дистресу плода та підвищує відсоток кесаревого розтину за неефективності індукції або гіперстимуляції. Найбільш ефективним методом преіндукції вагітних з цукровим діабетом виявився патогенетичний спосіб інтравагінального введення ПГЕ2 у поєднанні з в/в ФХ, який сприяє підготовці шийки матки до індукції, не підвищує рівень глюкози в крові та зменшує небезпеку інфекційних уражень (хоріоамніоніт, метроендометрит), низька доза окситоцину не викликає ускладнень з боку матері та плода, особливо на тлі епідуральної анестезії, яка забезпечує знеболювальний ефект та розкриття шийки матки, значно знижуючи кількість оперативного розродження та інтранатальні ускладнення для матері та плода.

Запропонований алгоритм ведення вагітних з ЦД дозволить зменшити виникнення кількості ускладнень гестаційного процесу та оперативного розродження, у такий спосіб знизити перинатальну захворюваність.

На підставі результатів дослідження розроблено та впроваджено в практику спосіб преіндукції пологової діяльності у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом, що дозволяє знизити відсоток ускладнень вагітності та пологів, поліпшити їх перебіг за рахунок нормалізації гормональних та ендотеліальних факторів, зменшення ериптозу. Запропонована комплексна патогенетично обґрунтована терапія, яка сприяє покращенню плацентарного кровообігу, запобігає розвитку ускладнень, покращує перинатальні показники.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у зниженні кількості оперативних пологів та перинатальної захворюваності у вагітних з цукровим діабетом на підставі уточнення клініко-патогенетичних аспектів розвитку плацентарної дисфункції в залежності від типу цукрового діабету, оптимізації підготовки до пологів та ефективного розродження.

1. Цукровий діабет (ЦД) - найбільш значуща екстрагенітальна патологія, яка негативно впливає на перебіг вагітності та пологів, стан матері та плода. Частота пологів у вагітних з ЦД від загальної кількості пологів сягає 4,24%, з них пологи в жінок з гестаційним діабетом (ГД) зустрічаються в 4,7 раза частіше ніж з передгестаційним діабетом (ПГД). У цих вагітних найчастіше зустрічається супутня екстрагенітальна патологія (ожиріння – 25,8%, патологія щитоподібної залози - 31,3%, анемія - 37,5%, кольпіт - 43,8%) У 55,5% спостерігаються передчасні пологи, слабкість пологової діяльності (28,1%), дистоція плечиків (23,4%), розродження шляхом кесаревого розтину (75,8%), асфіксія новонароджених (57%).
2. Плацентарна дисфункція визначається у 67,2%, діабетична фетопатія - у 42,2% переважно у вагітних з ЦД 1-го типу. Виявлені кореляційні зв'язки між ЦД та плацентарною дисфункцією ($r=0,45$; $p<0,001$), кольпітом ($r= 0,54$; $p=0,009$), кесаревим розтином ($r=0,32$; $p= p<0,001$), масою новонароджених ($r=0,38$; $p=0,001$), асфіксією новонародженого ($r=0,36$; $p=0,009$), що дозволяє краще зрозуміти взаємозв'язок цукрового діабету з ускладненнями вагітності та станом плода й новонародженого.
3. Гормональні зміни в організмі вагітних з ПД, обумовленою ЦД, свідчать про недостатню готовність до пологів за рахунок високих рівнів прогестерону ($392,2\pm 23,0$ нг/мл, $P<0,001$), недостатності окситоцину

($76,9 \pm 9,9$ нг/мл, $P < 0,001$) та ПГF2a ($130,8 \pm 7,5$ нг/мл, $P < 0,001$). Зниження рівня фосфатидилхоліну в 1,7 рази ($P < 0,001$), зміни ендотеліальних факторів (SEФР, ET-1, eNOS) та підвищення індексів ериптозу ($P < 0,001$) залежать від типу ЦД, мають патогенетичне значення в розвитку ПД, свідчать про можливість їх використання для ранньої діагностики ПД та профілактики перинатальних ускладнень.

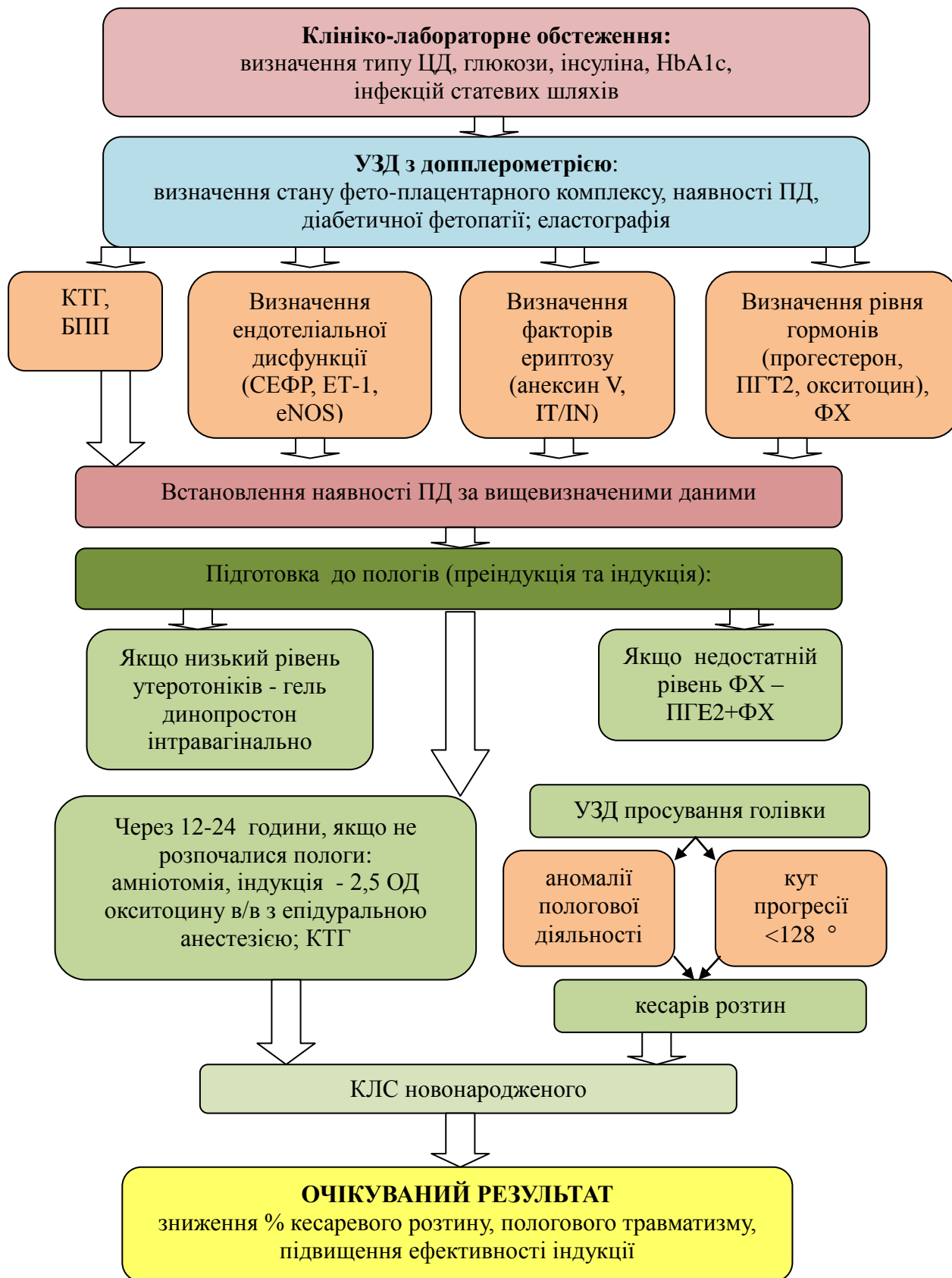
4. Визначення якісних та кількісних показників еластографії разом з цервікометриєю сприяють об'єктивному оцінюванню шийки матки і підвищують результативність пологів, інтранатальне УЗД з визначенням куту прогресії вставлення голівки ($128-156^\circ$), а також комплексна підготовка до пологів дозволяє значно знизити оперативні втручання (до 8,9%), перинатальні ускладнення (пологовий травматизм та асфіксію новонароджених - у 2,4 рази).
5. Морфологічне дослідження плаценти виявило характерні для ПД, обумовленої цукровим діабетом зміни, які є результатом тривалої дисциркуляції: зростання ваги та розмірів плацент, збільшення ворсин з синцитіальними вузликами - в 1,88 рази, площі капілярів - в 1,45 разів, підвищення обсягу відкладення фібриноїду в 2,5 рази та агрегації еритроцитів, особливо в групі з ПГД.
6. Клініко-патогенетичний алгоритм підготовки до пологів та оптимізація розродження вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою ЦД, у яких має місце неготовність пологових шляхів, вагінальна інфекція, сприяє ефективній підготовці шийки матки, знижує відсоток аномалій пологової діяльності, оперативного розродження (з 25,5 до 8,9%), дистресу плода (з 22,2 до 8,3%), асфіксії новонародженого та інших акушерських та перинатальних ускладнень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Усім вагітним з ПД, обумовленою ЦД, незалежно від його типу є доцільним проведення комплексного клініко-інструментального обстеження для визначення факторів ризику розвитку перинатальних ускладнень: загальне лабораторне обстеження (вміст глюкози, інсуліну, гліколізованого Нб, біохімічне дослідження, коагулограма); ультразвукове та доплерометричне дослідження фето-плацентарного комплексу; обстеження статевих органів (аналіз виділень, мікроскопічний, бактеріологічний, ІФА, ПЛР аналіз виділень з піхви); гормональний стан (вміст прогестерона, окситоцину, ПГФ2а, ФХ), визначення ендотеліальних розладів (СЕФР, ET-1, eNOS); активізація процесів еритроцитозу; (анексин V, IT*/IN*); визначення об'єктивного стану шийки матки за рахунок цервікографії та еластографії; інтранатальне УЗД під час пологів, що дозволить визначити термін та застосувати комплексний метод допологової підготовки та оптимального розродження вагітних з ПД, обумовленою ЦД.

2. У вагітних з ПД, обумовленою ЦД, за наявності незрілої шийки матки та інфекційних уражень статевих шляхів для підготовки до розродження рекомендовано інтравагінальне використання ПГЕ2 (динопростон) в комплексі з в/в введенням фосфотидилхоліну. За неефективності комплексного методу преіндукції через 24 години використовують амніотомію, в/в введення окситоцину (2,5ОД) на тлі епідуральної анестезії під КТГ контролем плода. Ведення пологів проводити з інтранатальним УЗД (вимірювання кута прогресії) для своєчасної діагностики ознак клінічно вузького тазу та попередження ускладнень, при значенні AoP <128° розродження шляхом кесаревого розтину.

АЛГОРИТМ ПІДГОТОВКИ ДО ПОЛОГІВ ТА РОЗРОДЖЕННЯ ВАГІТНИХ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко ТВ, Макаренко МВ, Говсєєв ДО, Гулам ЯМ, Мартинова ЛІ, Протас РВ. Вплив цукрового діабету на перебіг вагітності, розродження та перинатальну смертність. *Здоровье женщины*. 2016; 4:79-83.
2. Авраменко ТВ, Макаренко МВ, Говсєєв ДО, Современные методы диагностики и коррекции гестационного сахарного диабета у беременных (Клиническая лекция). *Здоровье женщины*. 2016; 3:10-17.
3. Авраменко ТВ, Меллина ИМ, Владимирова НИ. Гестационный диабет: пути решения проблемы на этапе беременности. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2018; 3: 5-10.
4. Авраменко, Т. Сахарный диабет и беременность. *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром*. 2015; 2: 23-30.
5. Басистий ОВ. Дисбаланс у системі L-аргінін–оксид азоту у патогенезі акушерських ускладнень і затримки росту плода (Огляд літератури) *Здоровье женщины*. 2016;5 (111): 43-47.
6. Бербець АМ. Зміни сну, гормонального балансу та цитокінового профілю у вагітних з плацентарною недостатністю. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018;(1):20-5.
7. Бирчак ІВ. Фактори ризику розвитку цукрового діабету у вагітних. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016; 3: 105.
8. Білий ЄЄ, Борзенко ІБ, Коньков ДГ, Лазуренко ВВ. Роль маркерів гестаційної ендотеліопатії в розвитку плацентарної дисфункції. *East European Scientific J*. 2019;7 (47): 37-41.
9. Бойчук АВ, Овчарук ВВ, Хлібовська ОІ. Діагностика й корекція порушень у вагітних із дисфункцією плаценти *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2017; 3(2): 5-7.
10. Борзенко ІБ, Лазуренко ВВ. Роль гестаційної ендотеліопатії у розвитку затримки росту плода у вагітних із плацентарною дисфункцією. *Міжнародний медичний журнал*. 2019; 3: 33-37.
11. Вдовиченко ЮП, Жилка НЯ, Жук СІ, Прядко НГ. Сучасні підходи до преіндукції та індукції пологів, засновані на доказах. *Здоровье женщины*. 2016;(3):24-8.
12. Веропотвелян П. Н. [та ін.] Сахарный диабет беременных и состояние кровообращения у плода. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2017;1: 68-74.
13. Герасімова ТВ, Морозова ОВ, Гопчук ОМ. Профілактика репродуктивних втрат при плацентарній дисфункції. *Здоровье*

- женщины. 2017; 4 (120): 35-40.
14. Гоженко АИ, Кузнецова АС, Кузнецова ЕС. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе диабетической болезни почек. Почки. 2018. 1(7); 11-17.
 15. Гончаренко НІ. Особливості стану мікроциркуляції та ендотеліальної функції мікросудин у вагітних із гестаційним діабетом. Перинатология и педиатрия. 2015; 4: 15-18.
 16. Городенчук З. Гестаційний діабет. Складні проблеми і невирішені питання (частина 2). З турботою про жінку. 2017; 2: 56-59.
 17. Городенчук, З. Що нового про гестаційний діабет? З турботою про жінку. 2017;1: 43-47.
 18. Грибанов АВ. Параметри центральної гемодинаміки у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу та прееклампсією: взаємозв'язок із поліморфними варіантами генів. Перинатология та педиатрия. 2015;4:19-24.
 19. Григорян ОР, Волеводз НН, Андреева ЕН. Прегавидарная подготовка женщин, больных сахарных диабетом. Терапевтический архив. 2016; 7: 114-119.
 20. Диндар ОА, Бенюк ВО, Никонюк ТР. Прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом. Здоровье женщины. 2016;4 (110):163-167.
 21. Дорофиенко НН. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) Бюллетень. 2018; 68: 107-116.
 22. Жук СІ, Мельник ЮМ, Пехньо НВ. Чи можливе прогнозування плацентарної дисфункції? Здоровье женщины. 2016; 7 (113): 23-27.
 23. Жук СІ, Пехньо НВ, Марущак ОВ. Роль преіндукції під час проведення індукованих пологів. Здоровье женщины. 2015;(3):66-70.
 24. Журавлёва ЛВ, Рогачёва ТА. Особенности инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа во время беременности. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2018; 1; 78-84.
 25. Журавльова ЛВ, Кривоносова ОМ. Актуальні підходи до лікування хворих на цукровий діабет : навчальний посібник. Київ : Медкнига, 2019. 143 с.
 26. Заболотна А. В. Патоморфологічні особливості плацент у породілей з групи високого ризику розвитку плацентарної дисфункції. Здоровье

- женщини. 2015; 9 (105): 85-87.
27. Звягина Н.Ю. Діагностика та патогенетичне обґрунтування корекції дискоординованої пологової діяльності. Автореф. дис. канд.мед.наук, Харків, 2021. – 24 с.
 28. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е., Ультразвуковая эластография.Мед.алфавит.2013; 1-2(10);14-9.).
 29. Игнатко ИВ, Кузьмина ТЕ, Стрижаков АН, Силаева ТМ, Архипова МА. Ультразвуковое исследование в родах: возможности и перспективы. Акушерство и Гинекология. 2019; 3:15-23.
 30. Калачев ВН, Захаренкова ТН. Интрапартальная ультразвуковая диагностика при выборе тактики ведения затянувшегося второго периода родов. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2017; 7(3): 342-50.
 31. Камінський ВВ, Ліщицина ОМ, Вдовиченко ЮП, Вдовиченко СЮ, Дудіна ОО, Жабченко ІА, та ін.; Державний експертний центр МОЗ України. Преіндукція та індукція пологів: клінічна настанова. Київ; 2017. 54 с.
 32. Карпенко ВГ, Пасиешвили НМ, Пасиешвили ТМ. К вопросу о лечении сахарного диабета у беременных. Університетська клініка: цукровий діабет з позицій поліпрофільного підходу : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до 210-річчя Харківського національного медичного університету, 26 травня 2015 р. - Харків, 2015. - С. 33-35.
 33. Клінічні настанови Квінсленда: Індукція пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;(1):31-55.
 34. Корсак ВВ, Пацкань ІІ. Альтернативні методи преіндукції пологів. Україна. Здоров'я нації. 2017;(2):45-8.
 35. Кошева Н, Малашонок В. Сучасні технології в лікуванні вагітних із цукровим діабетом. Акушерство. Гінекологія. Генетика: науково-практичний журнал. 2019; 5(2): 35-48.
 36. Кресюн НВ, Сон ГО, Годован В.В. Обмін ліпідів при експериментальному цукровому діабеті та його корекція ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманатом. Запорізький медичний журнал. 2017;4(103):497-503.
 37. Леміш НЮ, Бобик ЮЮ, Міцода РМ. Перебіг вагітності та пологів при гестаційному діабеті. Україна. Здоров'я нації. 2015; 1: 157-161.
 38. Леміш НЮ. Прогнозування гестаційного діабету та профілактика

- акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних на тлі природної йодної недостатності : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 - Акушерство та гінекологія. Міністерство охорони здоров'я України, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. - Ужгород:2008; с. 16-17.
39. Липин. Новые аспекты клинического применения в акушерстве: методические рекомендации. Ред. Симрок В.В., Грищенко О.В., Сторчак А.В. Харьков, 2007. 40 с.
 40. Лук'янова ІС, Медведенко ГФ, Жадан ОД, Авраменко ТВ, Головченко ОВ. Гемодинамічні предиктори перинатальних ускладнень у вагітних із гестаційним діабетом (за даними ультразвукових досліджень). Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016; 1: 34-38.
 41. Луценко ЛА. Лабораторная диагностика и ведение гестационного сахарного диабета. З турботою про жінку. 2016; 4: 55-56.
 42. Луценко ЛА. Особенности лабораторной диагностики гестационного сахарного диабета на современном этапе. Мед. аспекты здоровья женщины. 2016; 4: 77-81.
 43. Макаренко МВ, Говсєєв ДО, Гулам ЯМ, Мартинова ЛІ, Протас РВ. Вплив цукрового діабету на перебіг вагітності, розродження та перинатальну смертність. Здоровье женщины. 2016; 1: 40-44.
 44. Марковский ВД, Куприянова ЛС, Ткачев АЭ. Морфофункциональные изменения в системе мать-плацента-плод при плацентарной дисфункции. Вісник проблем біології і медицини. 2014; 4 (116), 4: 247-251.
 45. Марущенко ЮЛ. Оцінка вазорегулюючої функції ендотелію у вагітних з ускладненим перебігом преєклампсії. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2017; 3(2): 17-23.
 46. Мельник ЮМ, Жук СІ, Атаманчук ІМ. Ендотеліальна дисфункція як маркер плацентарної недостатності. Здоровье женщины. 2016; 9 (115): 47-51.
 47. Мифтахутдинова Д.К., Терегулова Л.Е., Галимова И.Р., Губайдуллина С.В. Значение угла прогрессии для оценки продвижения головки плода во втором периоде родов при трансперинеальном ультразвуковом исследовании. Практическая медицина. 2013; 2: 108-11.
 48. Папышева ОВ, Котайш ГА, Оразмурадов АА. Осложнения беременности у женщин с метаболическим синдромом. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 6(4):18-22.

49. Пасиешвили НМ, Лупояд ВС, Ильченко ВА. Плацентарная дисфункция (недостаточность) и задержка роста плода (обзор литературы). Міжнародний медичний журнал. 2019; 1: 43-51.
50. Петренко ЄВ. Підготовка шийки матки до пологів. З турботою про жінку. 2020;(1):4-11.
51. Пекарев О.Г., Брега Е.С., Луньков О.С. Клинико-эластографическая оценка вариантов подготовки незрелой шейки матки к родам//Доктор.Ру.-2019.-№11(166). С.22-28.
52. Прилуцкая ВА, Сукало АВ, Павловец МВ. Особенности адаптации новорожденных детей от матерей с сахарным диабетом 1-го типа и избыточной массой тела. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа = Reproductive health. Eastern Europe: международный научно-практический журнал. 2018; 8(3): 352-360.
53. Рожкова ОВ, Брусенцов ИГ. Возможности ультразвуковой диагностики диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете. Мать и дитя в Кузбассе. 2020;1:32-37.
54. Сафонова ИН. Беременность высокого риска: эхографические мониторинги. Киев : Медицина Украины, 2019. 246 с.
55. Сафонова ИН. Возможности антенатальных эхографических мониторингов при сахарном диабете беременных в диагностике диабетической фетопатии и определении степени перинатального риска. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016; 6(2): 74-83.
56. Сикал ІМ, Кандиба ЛІ, Снопкова ЛВ, Черепова ВІ. Готовність жінки до пологів з позицій сучасного акушерства. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2019;(23):70-72.
57. Тарасенко К.В. Метаболічні порушення у вагітних з ожирінням різного ступеня, їх зв'язок з акушерськими ускладненнями та обґрунтування патогенетичної корекції/ Автореферат дис ...д. мед. н. -Харків, ХНМУ-2016.- с.
58. Фінкова О. Організація надання медичної допомоги вагітним із цукровим діабетом. Управління закладом охорони здоров'я. 2015; 6: 60-63.
59. Шатилович КЛ, Коржинська РД, Мовчук СМ. Характер змін артеріальної гемодинаміки системи мати-плацента-плід при вагітності, ускладненій цукровим діабетом. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2014; 1-2: 308-310.

60. Шелест НВ, Щербина МО. Релаксин та імунні фактори як предиктори біологічної готовності до пологів. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10;3 (37): 46–52.
61. Шунько ЄЄ, Сіренко ОІ, Лакша ОТ. Фактори ризику формування перинатальної патології у передчасно народжених дітей з гестаційним віком 340/7–366/7 тижнів. Перинатологія і педіатрія. Україна. 2017;3 (71):65-69.
62. Abdelaziz A, Mahmoud AA, Ellaithy MI, Abees SH. Pre-induction cervical ripening using two different dinoprostone vaginal preparations: A randomized clinical trial of tablets and slow release retrievable insert. Taiwan J Obstet Gynecol. 2018;57(4):560-6.
63. Abell SK, Boyle JA, de Courten B, Knight M, Ranasinha S, Regan J, Soldatos G, Wallace EM, Zoungas S, Teede HJ. Contemporary type 1 diabetes pregnancy outcomes: impact of obesity and glycaemic control. Med J Aust. 2016 15;205(4):162-7.
64. Adam S, Pfeiffer C, Dias S, Rheeder P. Association between gestational diabetes and biomarkers: a role in diagnosis. Biomarkers. 2018;23(4):386-391.
65. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. JAMA. 2019 14;321(18):1811-1819.
66. Alfirevic, Z., Stampalija, T., Dowswell, T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6:CD007529.
67. AlSalhi M, Devanesan S, E AlZahrani K, AlShebly M, Al-Qahtani F, Farhat K, Masilamani V. Impact of Diabetes Mellitus on Human Erythrocytes: Atomic Force Microscopy and Spectral Investigations. Int J Environ Res Public Health. 2018 26;15(11):2368.
68. Altorjay ÁT, Surányi A, Nyári T, Németh G. Use of placental vascularization indices and uterine artery peak systolic velocity in early detection of pregnancies complicated by gestational diabetes, chronic or gestational hypertension, and preeclampsia at risk. Croat Med J. 2017 14;58(2):161-169.
69. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018 Jan;41(Suppl 1):S137-S143.
70. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019

- Jan;42(Suppl 1):S165-S172.
71. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27.
 72. Arrowsmith S. Oxytocin and vasopressin signalling and myometrial contraction. *Curr Opin Physiol* 2020;13:62-70.
 73. Avramenko T, Makarenko M, Govsiev D Regulatory effect of endothelial dysfunction and microcirculation pathology in pregnant women diagnosed with diabetes mellitus. *Journal of Global Pharma Technology*. 2017;11(9):48-52.
 74. Bakker R, Pierce S, Myers D. The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(2):167-179.
 75. Barda G, Bar J, Mashavi M, Schreiber L, Shargorodsky M. Insulin Treatment Is Associated With Improved Fetal Placental Vascular Circulation in Obese and Non-obese Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 27;10:84.
 76. Bashir M, Naem E, Taha F, Konje JC, Abou-Samra AB. Outcomes of type 1 diabetes mellitus in pregnancy; effect of excessive gestational weight gain and hyperglycaemia on fetal growth. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):84-88.
 77. Basnet KM, Bentley-Lewis R, Wexler DJ, Kilic F, Roberts DJ. Prevalence of Intervillous Thrombi Is Increased in Placentas from Pregnancies Complicated by Diabetes. *Pediatr Dev Pathol*. 2016;19(6):502-505. .
 78. Benalcazar-Parra C, Ye-Lin Y, Garcia-Casado J, Monfort-Orti R, Alberola-Rubio J, Perales A, et al. Electrohysterographic characterization of the uterine myoelectrical response to labor induction drugs. *Med Eng Phys* 2018;56:27-35.
 79. Berceanu C, Tetileanu AV, Ofițeru AM, Brătilă E, Mehedințu C, Voicu NL, Szasz FA, Berceanu S, Vlădăreanu S, Navolan DB. Morphological and ultrasound findings in the placenta of diabetic pregnancy. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(1):175-186.
 80. Berghella V, Bellussi F, Schoen CN. Evidence-based labor management: induction of labor (part 2). *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100136.
 81. Bianchi C, de Gennaro G, Romano M, Battini L, Aragona M, Corfini M, Del Prato S, Bertolotto A. Early vs. standard screening and treatment of gestational diabetes in high-risk women - An attempt to determine relative

- advantages and disadvantages. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(6):598-603.
82. Bishop E.H.. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet.Gynecol.*1964;24;266-8.
 83. Bissinger R, Bhuyan AAM, Qadri SM, Lang F. Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases. *FEBS J.* 2019;286(5):826-854.
 84. Blanc-Petitjean P, Carbonne B, Deneux-Tharaux C, Salom M, Goffinet F, Le Ray C; MEDIP study group. Comparison of effectiveness and safety of cervical ripening methods for induction of labour: A population-based study using coarsened exact matching. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019;33(5):313-22.
 85. Bomba-Opoń D, Drews K, Huras H, Laudański P, Paszkowski T, Wielgoś M. Polish Gynecological Society Recommendations for Labor Induction. *Ginekol Pol.* 2017;88(4):224-34.
 86. Brown J, Alwan NA, West J, Brown S, McKinlay CJ, Farrar D, Crowther CA. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 4;5:CD011970.
 87. Brown J, Martis R, Hughes B, Rowan J, Crowther CA. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 25;1:CD011967.
 88. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(11):639-49.
 89. Byrns MC. Regulation of progesterone signaling during pregnancy: implications for the use of progestins for the prevention of preterm birth. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:173-81.
 90. Calderón-Salinas JV, Muñoz-Reyes EG, Guerrero-Romero JF, Rodríguez-Morán M, Bracho-Riquelme RL, Carrera-Gracia MA, Quintanar-Escorza MA. Eryptosis and oxidative damage in type 2 diabetic mellitus patients with chronic kidney disease. *Mol Cell Biochem.* 2011;357(1-2):171-9.
 91. Cappelletti M, Doll JR, Stankiewicz TE, Lawson MJ, Sauer V, Wen B, et al. Maternal regulation of inflammatory cues is required for induction of preterm birth. *JCI Insight.* 2020 19;5(22):e138812.
 92. Carrasco-Wong I, Moller A, Giachini FR, Lima VV, Toledo F, Stojanova J, Sobrevia L, San Martín S. Placental structure in gestational diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019 20:165535.

93. Cea-Soriano L, García-Rodríguez LA, Brodovicz KG, Masso-Gonzalez E, Bartels DB, Hernández-Díaz S. Real world management of pregestational diabetes not achieving glycemic control for many patients in the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(8):940-948.
94. Cesta CE, Cohen JM, Pazzagli L, Bateman BT, Bröms G, Einarsdóttir K, Furu K, Havard A, Heino A, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Karlstad Ø, Kieler H, Li J, Leinonen MK, Gulseth HL, Tran D, Yu Y, Zoega H, Odsbu I. Antidiabetic medication use during pregnancy: an international utilization study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019 2;7(1):e000759.
95. Chan WWY, Chaemsaihong P, Lim WT, Tse AWT, Kwan AHW, Leung TY, Sahota DS, Poon LC. Pre-Induction Transperineal Ultrasound Assessment for the Prediction of Labor Outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2019;45(4):256-67.
96. Chehroudi C, Kim H, Wright TE. Dysregulation of inflammatory cytokines and inhibition of VEGFA in the human umbilical cord are associated with negative pregnancy outcomes. *Placenta.* 2019; 87:16-22.
97. Chelliah A, Walejko J, Ho M, Keller-Wood M, Bahado-Singh RO, Edison A, et al. Metabolomic alterations in pregestational diabetic placentas at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(1, S):S356.
98. Chen V, Sheehan P. Outpatient management of pre-induction cervical ripening. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 26:1-7.
99. Chen W, Xue J, Peparah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG.* 2016;123(3):346-54.
100. Cheung NW, Moses RG. Gestational Diabetes Mellitus: Is It Time to Reconsider the Diagnostic Criteria? *Diabetes Care.* 2018;41(7):1337-1338.
101. Chioss G, Costantine MM, Bytautiene E, Betancourt A, Hankins GDV, Saade GR, et al. In vitro myometrial contractility profiles of different pharmacological agents used for induction of labor. *Am J Perinatol* 2012;29(9):699-703.
102. Cindrova-Davies T., Fogarty N. M. E., Jones C. J. P., Kingdom J., Burton G. J. Evidence of oxidative stress-induced senescence in mature, post-mature and pathological human placentas. *Placenta.* 2018;68:15–22.
103. Cohen WR, Friedman EA. Clinical evaluation of labor: An evidence- And experience-based approach. *J Perinat Med* 2020.
104. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018 Feb;131(2):e49-

e64.

105. Cooray SD, Boyle JA, Soldatos G, Wijeyaratne LA, Teede HJ. Prognostic prediction models for pregnancy complications in women with gestational diabetes: a protocol for systematic review, critical appraisal and meta-analysis. *Syst Rev.* 2019 11;8(1):270.
106. Corcoy R, Balsells M, García-Patterson A, Shmueli A, Hadar E. Pharmacotherapy for hyperglycemia in pregnancy - Do oral agents have a place? *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;145:51-58.
107. Cosson E, Vicaut E, Sandre-Banon D, Gary F, Pharisien I, Portal JJ, Banu I, Bianchi L, Cussac-Pillegand C, Dina R, Chiheb S, Valensi P, Carbillon L. Early screening for gestational diabetes mellitus is not associated with improved pregnancy outcomes: an observational study including 9795 women. *Diabetes Metab.* 2019;45(5):465-472.
108. Costa M.A. The endocrine function of human placenta: an overview. 2016. *Reproductive BioMedicine Online* 32 14–43.
109. Dabrowski FA, Lipa M, Bartoszewicz Z, Wielgos M, Bomba-Opon DA. Maternal and neonatal serum expression of the vascular growth factors in hyperglycemia in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 15:1-6.
110. Dagdeviren E, Aslan Çetin B, Aydogan Mathyk B, Koroglu N, Topcu EG, Yuksel MA. Can uterocervical angles successfully predict induction of labor in nulliparous women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;228:87-91.
111. Dashora U, Murphy HR, Temple RC, Stanley KP, Castro E, George S, Dhatariya K, Haq M, Sampson M; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. Managing hyperglycaemia during antenatal steroid administration, labour and birth in pregnant women with diabetes. *Diabet Med.* 2018;35(8):1005-1010.
112. de Freitas MAR, da Costa AV, Medeiros LA, Cunha LM, Coutinho Filho U, Garrote Filho MDS, Diniz ALD, Penha-Silva N. The role of the erythrocyte in the outcome of pregnancy with preeclampsia. *PLoS One.* 2019 6;14(3):e0212763.
113. Dervisoglu P, Kosecik M, Kumbasar S. Effects of gestational and pregestational diabetes mellitus on the foetal heart: a cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(3):408-412.
114. Deshmukh S, Jungari ML, Shrama U. Use of pg-e 2 gel for cervical ripening in labour induction. *Intern J Cur Res Rev.* 2020;12(14 Special Issue):110-3.
115. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, Sanghera R. Diabetes

- and Pregnancy. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S255-S282.
116. Dipla K, Triantafyllou A, Grigoriadou I, Kintiraki E, Triantafyllou GA, Poullos P, Vrabas IS, Zafeiridis A, Douma S, Goulis DG. Impairments in microvascular function and skeletal muscle oxygenation in women with gestational diabetes mellitus: links to cardiovascular disease risk factors. *Diabetologia*. 2017;60(1):192-201.
 117. Dögl M, Romundstad P, Berntzen LD, Fremgaard OC, Kirial K, Kjøllesdal AM, et al. Elective induction of labor: A prospective observational study. *PLoS One*. 2018 29;13(11):e0208098.
 118. Du YM, Zhu LY, Cui LN, Jin BH, Ou JL. Double-balloon catheter versus prostaglandin E2 for cervical ripening and labour induction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG*. 2017;124(6):891-9.
 119. Egler J, Lang F. Triggering of Eryptosis, the Suicidal Erythrocyte Death, by Perifosine. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(6):2534-2544.
 120. Farinelli C, Sheibani L, Wing D. Induction/augmentation of labor In: Norwitz E, Miller D, Zelop C, Keefe D. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology*. Hoboken; 2018; 526-543.
 121. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, Lawlor DA. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 24;7(6):e015557.
 122. Feghali MN, Scifres CM. Novel therapies for diabetes mellitus in pregnancy. *BMJ*. 2018 16;362:k2034.
 123. Feghali MN, Umans JG, Catalano PM. Drugs to Control Diabetes During Pregnancy. *Clin Perinatol*. 2019;46(2):257-272.
 124. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicenter international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 25;390(10110):2347-2359.
 125. Frolova T.V., Lazurenko V.V., Pasiyeshvili N.M., Amash A.G., Bilyi Ye.Ye., Stenkova N.F. Placental Dysfunction: health status, nutritional status and mineral profile of a mother-child pair. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020; LXXIII:95-99.
 126. Ganss R. Maternal Metabolism and Vascular Adaptation in Pregnancy: The

- PPAR Link. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(1):73-84.
127. Gasiorowska A, Zawiejska A, Dydowicz P, Wender-Ozegowska E, Poprawski G, Tobola-Wrobel K, Ziolkowska K, Pietryga M. Maternal factors, ultrasound and placental function parameters in early pregnancy as predictors of birth weight in low-risk populations and among patients with pre-gestational diabetes. *Ginekol Pol.* 2019;90(7):388-395.
 128. Gee SE, Frey HA. Contractions: Traditional concepts and their role in modern obstetrics. *Semin Perinatol* 2020;44(2).
 129. Geurtsen ML, van Soest EEL, Voerman E, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Gaillard R. High maternal early-pregnancy blood glucose levels are associated with altered fetal growth and increased risk of adverse birth outcomes. *Diabetologia.* 2019;62(10):1880-1890.
 130. Giannubilo SR, Pasculli A, Ballatori C, Biagini A, Ciavattini A. Fetal Sex, Need for Insulin, and Perinatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: An Observational Cohort Study. *Clin Ther.* 2018;40(4):587-592. doi:
 131. González CR, Novelle MG, Caminos JE, Vázquez MJ, Luque RM, López M, Nogueiras R, Diéguez C. Regulation of lipin1 by nutritional status, adiponectin, sex and pituitary function in rat white adipose tissue. *Physiol Behav.* 2012 1;105(3):777-83.
 132. Górnisiewicz T, Jaworowski A, Zembala-Szczerba M, Babczyk D, Huras H. Analysis of intravaginal misoprostol 0.2 mg versus intracervical dinoprostone 0.5 mg doses for labor induction at term pregnancies. *Ginekol Pol.* 2017;88(6):320-4.
 133. Grant N, Strevens H, Thornton J. Physiology of labor. *Epidural Labor Analgesia: Childbirth Without Pain.* 2015; 1-10.
 134. Gupta AK, Ravussin E, Johannsen DL. Endothelial dysfunction: an early cardiovascular risk marker in asymptomatic obese individuals with prediabetes. *British Journal of Medicine & Medical Research.* 2012; 2(3): 413-423.
 135. Hakim M, Aplin J, Greenwood S, Lowe T, Myers J. Increased placental venous vessel diameters in pregestational diabetes. *Placenta.* 2018;69:E12–3.
 136. Hamoud Y, de Jonckheere J, Vambergue A, Houfflin-Debarge V, Storme L, Flocteil M, Deruelle P, Garabedian C. Heart rate variability in fetuses of type 1 diabetes pregnancies. *Diabetes Metab.* 2019;45(3):308-310.
 137. He M, Has P, DeLaMonte S, Starikov RS. Placental Pathology in Small-for-Gestational Age Placentas from Pregnancies with Type 1 Pregestational

- Diabetes. *Mod Pathol*. 2016;29(2):463A.
138. Hedrington MS, Davis SN. The care of pregestational and gestational diabetes and drug metabolism considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(10):1029-1038.
 139. Herman HG, Dekalo A, Jubran L, Schreiber L, Bar J, Kovo M. Obstetric outcomes and placental findings in gestational diabetes patients according to maternal prepregnancy weight and weight gain. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(10):1682-1687.
 140. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(8): 19009-19026.
 141. Hill M, Reed KL, Cohen WR. Oxytocin utilization for labor induction in obese and lean women. *J Perinat Med*. 2015;43(6):703-6.
 142. Hjort L, Novakovic B, Grunnet LG, Maple-Brown L, Damm P, Desoye G, Saffery R. Diabetes in pregnancy and epigenetic mechanisms-how the first 9 months from conception might affect the child's epigenome and later risk of disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):796-806.
 143. Ho C, Slater SJ, Stubbs CD. Hydration and order in lipid bilayers. *Biochemistry* 1995; 34: 6188– 6195
 144. Hod M, Kapur A, McIntyre HD; FIGO Working Group on Hyperglycemia in Pregnancy; FIGO Pregnancy and Prevention of early NCD Committee. Evidence in support of the International Association of Diabetes in Pregnancy study groups' criteria for diagnosing gestational diabetes mellitus worldwide in 2019. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2):109-116.
 145. Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction*. 2017; 153(3):R97-R108.
 146. Huet J, Beucher G, Rod A, Morello R, Dreyfus M. Joint impact of gestational diabetes and obesity on perinatal outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47(9):469-476.
 147. Hung, Tai-Ho & Huang, Shih-Yin & Chen, Szu-Fu & Wu, Chung-Pu & Hsieh, T'sang-T'ang. Decreased placental apoptosis and autophagy in pregnancies complicated by gestational diabetes with large-for-gestational age fetuses. *Placenta*. 2019;90:27-36.
 148. Ibarra A, Vega B, Armas M, Gonzalez D, Perera S, Horres R, et al. Placental microRNA expression patterns in pregestational diabetes and identification of specific potential biomarkers. *Diabetologia*. 2018;61(1):S87.
 149. Immanuel J, Simmons D. Screening and Treatment for Early-Onset

- Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diab Rep.* 2017 2;17(11):115.
150. Jakub M, Marta M, Jagoda G, Kamila G, Stanislaw G. Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study. *J Pregnancy* 2020;2020.
 151. Juma F, Nagaraj V, Rashid M, Darwish A. Placental mucormycosis of an ivf-induced pregnancy in a diabetic patient. *Bahrain Med Bull.* 2019;41(4):278–80.
 152. Jung A, Beckmann M. Predicting the duration of induction of labour in nulliparous women. *J Obstet Gynaecol.* 2020 Feb;40(2):167-70.
 153. Kalagiri RR, Vora N, Wilson JL, Afroze SH, Raju VN, Govande V, Beeram MR, Kuehl TJ, Uddin MN. Diabetes and pre-eclampsia affecting pregnancy: a retrospective cross-sectional study. *J Investig Med.* 2018;66(4):728-732.
 154. Kallem VR, Pandita A, Pillai A. Infant of diabetic mother: what one needs to know? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Feb;33(3):482-492.
 155. Kapur A, McIntyre HD, Hod M. Type 2 Diabetes in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(3):511-531.
 156. Kapustin RV, Arzhanova ON, Tiselko AV. Oxidative stress in pregnant women with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2018;20(6):461-471.
 157. Karahan N, Arslan H, Çam Ç. The behaviour of pelvic floor muscles during uterine contractions in spontaneous and oxytocin-induced labour. *J Obstet Gynaecol* 2018;38(5):629-634.
 158. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 2:14-20.
 159. Kehila M, Abouda HS, Sahbi K, Cheour H, Chanoufi MB. Ultrasound cervical length measurement in prediction of labor induction outcome. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016 17;9(2):127-31.
 160. Kennelly MA, McAuliffe FM. Prediction and prevention of Gestational Diabetes: an update of recent literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;202:92-8.
 161. Kerr B, Leiva A, Fariás M, Contreras-Duarte S, Toledo F, Stolzenbach F, Silva L, Sobrevia L. Foetoplacental epigenetic changes associated with maternal metabolic dysfunction. *Placenta.* 2018;69:146-152.
 162. Khambule L, George JA. The Role of Inflammation in the Development of GDM and the Use of Markers of Inflammation in GDM Screening. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1134:217-242.

163. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, et al. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med* 2017;14, e1002220.
164. Klein J, Boyle JA, Kirkham R, Connors C, Whitbread C, Oats J, Barzi F, McIntyre D, Lee I, Luey M, Shaw J, Brown ADH, Maple-Brown LJ. Preconception care for women with type 2 diabetes mellitus: A mixed-methods study of provider knowledge and practice. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;129:105-115.
165. Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Teramo K. White's classification and pregnancy outcome in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2016;59(1):92-100.
166. Konkov D. The expression of sPECAM-1 and sVCAM-1 in the genesis of gestational endotheliopathy. The abstract book of the 17th World Congress of the Academy of Human Reproduction, (Rome, Italy. 15-18 March 2017).
167. Košec V, Djaković I, Sabolović Rudman S. Cervical ripening balloon as a method of preinduction - one center study. *Acta Clin Croat.* 2018;57(4):762-767.
168. Kruit H, Heikinheimo O, Sorsa T, Juhila J, Paavonen J, Rahkonen L. Cervical biomarkers as predictors of successful induction of labour by Foley catheter. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(7):927-932.
169. Kurad D, Jeschke G, Marsh D. Lipid membrane polarity profiles by high-field EPR. *Biophys. J.* 2003; 85: 1025–1033
170. Kurlak LO, Green A, Loughna P, Broughton Pipkin F. Oxidative stress markers in hypertensive states of pregnancy: preterm and term disease. *Front Physiol.* 2014 25;5:310.
171. Ladfors L, Shaat N, Wiberg N, Katararou A, Berntorp K, Kristensen K. Fetal overgrowth in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2017 9;12(11):e0187917.
172. Lam KK, Leung MKM, Irwin MG. Labour analgesia: Update and literature review. *Hong Kong Med J* 2020;26(5):413-420.
173. Langer O. Pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus: point/counterpoint. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(5):490-499.
174. Luring JR, Kunselman AR, Pauli JM, Repke JT, Ural SH. Comparison of healthcare utilization and outcomes by gestational diabetes diagnostic criteria. *J Perinat Med.* 2018 24;46(4):401-409.
175. Lee HH, Huang BS, Cheng M, Yeh CC, Lin IC, Horng HC, et al. Intracervical Foley Catheter Plus Intravaginal Misoprostol vs Intravaginal

- Misoprostol Alone for Cervical Ripening: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 11;17(6):1825.
176. Lepercq J, Le Ray C, Godefroy C, Pelage L, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Determinants of a good perinatal outcome in 588 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2019 Apr;45(2):191-196.
177. Levine LD, Valencia CM, Tolosa JE. Induction of labor in continuing pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;67:90-9.
178. Lewis Hannah, Egerman Robert, Kazory Amir, Sattari Maryam Сахарный диабет и беременность: риски и возможности Сімейна медицина. 2018;5: 53-59.
179. Lipschuetz M, Nir EA, Cohen SM, Guedalia J, Hochler H, Amsalem H, et al. Cervical dilation at the time of epidural catheter insertion is not associated with the degree of prolongation of the first or second stages of labor, or the rate of instrumental vaginal delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(8):1039-1049.
180. Lupescu A, Bissinger R, Goebel T, Salker MS, Alzoubi K, Liu G, Chirigiu L, Mack AF, Qadri SM, Lang F. Enhanced suicidal erythrocyte death contributing to anemia in the elderly. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(2):773-83.
181. Mackin ST, Nelson SM, Kerssens JJ, Wood R, Wild S, Colhoun HM, Leese GP, Philip S, Lindsay RS; SDRN Epidemiology Group. Diabetes and pregnancy: national trends over a 15 year period. *Diabetologia*. 2018;61(5):1081-1088.
182. Maetzold E, Lambers DS, Devaiah CG, Habli M. The effect of combined spinal epidural versus epidural analgesia on fetal heart rate in laboring patients at risk for uteroplacental insufficiency. *J Matern -Fetal Neonatal Med* 2020.
183. Mahmoud EA, Al-Bakri NA, Qasim BJ. Histopathological changes of placenta in pregnant women complicated with pregestational diabetes. *J Pharm Sci Res*. 2018;10(11):2952–9.
184. Mahmoud EA, Qasim BJ, Al-Bakri NA. Histopathological alternations of placenta in pregnancy women complicated with gestational diabetes. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2018;9(10):843–9.
185. Mandò C, Anelli GM, Novielli C, Panina-Bordignon P, Massari M, Mazzocco MI, Cetin I. Impact of Obesity and Hyperglycemia on Placental Mitochondria. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 14;2018:2378189.
186. Marconi AM. Recent advances in the induction of labor. *F1000Res*. 2019

Oct 30;8:F1000 Faculty Rev-1829.

187. Marsoosi V, Pirjani R, Mansouri B, Eslamian L, Jamal A, Heidari R, et al. Role of 'angle of progression' in prediction of delivery mode. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015;41(11):1693-9. doi: 10.1111/jog.12798.
188. Martínez-Vieyra V, Rodríguez-Varela M, García-Rubio D, De la Mora-Mojica B, Méndez-Méndez J, Durán-Álvarez C, Cerecedo D. Alterations to plasma membrane lipid contents affect the biophysical properties of erythrocytes from individuals with hypertension. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2019 1;1861(10):182996.
189. Martis R, Crowther CA, Shepherd E, Alsweiler J, Downie MR, Brown J. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 14;8:CD012327.
190. Mathebula SD. Biochemical changes in diabetic retinopathy triggered by hyperglycaemia: A review. *African Vis Eye Heal*. 2018;77(1).
191. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 11;5(1):47.
192. Mejia JF, Hirschi KM, Tsai KYF, Long MG, Tullis BC, Bitter EEK, Bikman BT, Reynolds PR, Arroyo JA. Differential placental ceramide levels during gestational diabetes mellitus (GDM). *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 23;17(1):81.
193. Mendelson CR, Gao L, Montalbano AP. Multifactorial Regulation of Myometrial Contractility During Pregnancy and Parturition. *Front Endocrinol* 2019;10.
194. Mohamed El Bishry G, Serag Allam I, Rasheedy R, Mahmoud A. Accuracy of the Manipal Cervical Scoring System for predicting successful induction of labour. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):1057-64.
195. Moodley S, Arunamata A, Stauffer KJ, Nourse SE, Chen A, Quirin A, Selamet Tierney ES. Maternal arterial stiffness and fetal cardiovascular physiology in diabetic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(5):654-661.
196. Moras M, Lefevre SD, Ostuni MA. From Erythroblasts to Mature Red Blood Cells: Organelle Clearance in Mammals. *Front Physiol*. 2017 19;8:1076.
197. Moreli JB, Santos JH, Lorenzon-Ojea AR, Corrêa-Silva S, Fortunato RS, Rocha CR, Rudge MV, Damasceno DC, Bevilacqua E, Calderon IM. Hyperglycemia Differentially Affects Maternal and Fetal DNA Integrity and

- DNA Damage Response. *Int J Biol Sci.* 2016 12;12(4):466-77.
198. Morris M, Bolnga JW, Verave O, Aipit J, Rero A, Laman M. Safety and effectiveness of oral misoprostol for induction of labour in a resource-limited setting: a dose escalation study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 8;17(1):298.
 199. Muir R, Ballan J, Clifford B, McMullen S, Khan R, Shmygol A, et al. Modelling maternal obesity: The effects of a chronic high-fat, high-cholesterol diet on uterine expression of contractile-associated proteins and ex vivo contractile activity during labour in the rat. *Clin Sci* 2016;130(3):183-192.
 200. Murphy HR, Bell R, Cartwright C, Curnow P, Maresh M, Morgan M, Sylvester C, Young B, Lewis-Barned N. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. *Diabetologia.* 2017 Sep;60(9):1668-1677.
 201. Murphy HR, Bell R, Dornhorst A, Forde R, Lewis-Barned N. Pregnancy in Diabetes: challenges and opportunities for improving pregnancy outcomes. *Diabet Med.* 2018;35(3):292-299.
 202. Muscatello A, Di Nicola M, Accurti V, Mastrocola N, Franchi V, Colagrande I, et al. Sonoelastography as method for preliminary evaluation of uterine cervix to predict success of induction of labor. *Fetal Diagn Ther* 2014;35(1):57-61.
 203. Ngala RA, Fondjo LA, Gmagna P, Ghartey FN, Awe MA. Placental peptides metabolism and maternal factors as predictors of risk of gestational diabetes in pregnant women. A case-control study. *PLoS One.* 2017 Jul 21;12(7):e0181613.
 204. Nguyen-Ngo C, Jayabalan N, Salomon C, Lappas M. Molecular pathways disrupted by gestational diabetes mellitus. *J Mol Endocrinol.* 2019 1. pii: JME-18-0274.R2.
 205. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019;11(3):45-63.
 206. Onishchenko A, Myasoedov V, Yefimova S, Nakonechna O, Prokopyuk V, Butov D, Kökbaş U, Klochkov V, Maksimchuk P, Kavok N, Tkachenko A. UV Light-Activated GdYVO₄:Eu³⁺ Nanoparticles Induce Reactive Oxygen Species Generation in Leukocytes Without Affecting Erythrocytes In Vitro. *Biol Trace Elem Res.* 2021 Aug 13.

207. Owens LA, Egan AM, Carmody L, Dunne F. Ten Years of Optimizing Outcomes for Women With Type 1 and Type 2 Diabetes in Pregnancy-The Atlantic DIP Experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1598-605..
208. Pardo F, Subiabre M, Fuentes G, Toledo F, Silva L, Villalobos-Labra R, Sobrevia L. Altered foetoplacental vascular endothelial signalling to insulin in diabetes. *Mol Aspects Med.* 2019;66:40-48.
209. Papfdacci C., Bunting E.A., Konofagou E.E. 3D Quasi-static ultrasound elastography with plane wave in vivo. *IEEE Trans. Med.Imaging.* 2017,36(2):357-65)
210. Pekarev OG, Brega ES, Gus AI, Lunkov SS, Dikke GB, Kochev DM, et al. Sonoelastography for the comparative assessment of cervical maturation after different approaches to cervical preparation ahead of labor induction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 27:1-7.
211. Penfield CA, Wing DA. Labor Induction Techniques: Which Is the Best? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(4):567-82.
212. Persson M, Cnattingius S, Wikström AK, Johansson S. Maternal overweight and obesity and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes or type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(10):2099-105.
213. Phoswa WN, Khaliq OP. The Role of Oxidative Stress in Hypertensive Disorders of Pregnancy (Preeclampsia, Gestational Hypertension) and Metabolic Disorder of Pregnancy (Gestational Diabetes Mellitus). *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:5581570.
214. Phung J, Paul J, Smith R. Maintenance of Pregnancy and Parturition. *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management;* 2019. p. 169-187.
215. Pinzón-Díaz CE, Calderón-Salinas JV, Rosas-Flores MM, Hernández G, López-Betancourt A, Quintanar-Escorza MA. Eryptosis and oxidative damage in hypertensive and dyslipidemic patients. *Mol Cell Biochem.* 2018;440(1-2):105-113.
216. Pocobelli G, Yu O, Fuller S, Fraser JR, Wartko PD, Chen L, Newton KM, Dimer J, McCulloch DK, Warwick S, Dublin S. One-Step Approach to Identifying Gestational Diabetes Mellitus: Association With Perinatal Outcomes. *Obstet Gynecol.* 2018;132(4):859-867..
217. Poma S, Scudeller L, Verga C, Mirabile G, Gardella B, Broglia F, et al. Effects of combined spinal–epidural analgesia on first stage of labor: a cohort study. *J Matern -Fetal Neonatal Med* 2019;32(21):3559-3565.
218. Poon LC, McIntyre HD, Hyett JA, da Fonseca EB, Hod M; FIGO Pregnancy

- and NCD Committee. The first-trimester of pregnancy - A window of opportunity for prediction and prevention of pregnancy complications and future life. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;145:20-30.
219. Posokhov Y, Kyrychenko A. Location of fluorescent probes (2-hydroxy derivatives of 2,5-diaryl-1,3-oxazole) in lipid membrane studied by fluorescence spectroscopy and molecular dynamics simulation. *Biophysical Chemistry* 2018; 235:9-18.
220. Pourshirazi M, Golmakani N, Ebrahimzadeh Zagami S, Esmaily H, Tara F. The relationship between Cormic Index and uterine contractions' pattern in the active phase of the first stage of labour. *J Obstet Gynaecol* 2020;40(1):30-36.
221. Prado CA, Araujo Júnior E, Duarte G, Quintana SM, Tonni G, Cavalli Rde C, et al. Predicting success of labor induction in singleton term pregnancies by combining maternal and ultrasound variables. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(21):3511-8.
222. Prendergast C. Maternal phenotype: how do age, obesity and diabetes affect myometrial function? *Curr Opin Physiol.* 2020;13:108–16.
223. Queiroz AA, França EL, Hara CCP, Honorio MS, Fagundes DLG, Calderon IMP, Honorio-França AC. Phenotypic characterization of regulatory T cells populations in maternal blood, cord blood and placenta from diabetic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(7):1098-1104.
224. Quintero-Prado R, Bugatto F, Sánchez-Martín P, Fajardo-Expósito MA, Torrejón R, Bartha JL. The influence of placental perfusion on birthweight in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(1):32-5.
225. Raghunathan K, Ahsan A, Ray D, Nyati MK, Veatch SL. Membrane Transition Temperature Determines Cisplatin Response. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140925.
226. Rais R, Starikov R, Robert W, Has P, He M. Clinicopathological correlation of large-for-gestational age placenta in pregnancies with pregestational diabetes. *Pathol Res Pract.* 2019;215(3):405-409.
227. Rajab AM, Rahman S, Rajab TM, Haider KH. Morphology and Chromic Status of Red Blood Cells Are Significantly Influenced by Gestational Diabetes. *J Hematol.* 2018;7(4):140-148.
228. Ram M, Feinmesser L, Shinar S, Maslovitz S. The importance of declining insulin requirements during pregnancy in patients with pre-gestational gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*

- 2017;215:148-152.
229. Restivo I, Attanzio A, Tesoriere L, Allegra M. Suicidal Erythrocyte Death in Metabolic Syndrome. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(2):154.
230. Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Jul;15(7):406-416.
231. Rudge MVC, Barbosa AMP, Sobrevia L, Gelaleti RB, Hallur RLS, Marcondes JPC, Salvadori DMF, Prudêncio CB, Magalhães CG, Costa R, Abbade JF, Corrente JE, Calderon IMP; Perinatal Diabetes Research Group. Altered maternal metabolism during mild gestational hyperglycemia as a predictor of adverse perinatal outcomes: A comprehensive analysis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019 30:165478.
232. Santangelo C, Zicari A, Mandosi E, Scazzocchio B, Mari E, Morano S, Masella R. Could gestational diabetes mellitus be managed through dietary bioactive compounds? Current knowledge and future perspectives. *Br J Nutr*. 2016 14;115(7):1129-44.
233. Sarina, Li DF, Feng ZQ, Du J, Zhao WH, Huang N, Jia JC, Wu ZY, Alamusi, Wang YY, Ji XL, Yu L. Mechanism of Placenta Damage in Gestational Diabetes Mellitus by Investigating TXNIP of Patient Samples and Gene Functional Research in Cell Line. *Diabetes Ther*. 2019;10(6):2265-2288.
234. Sarumi MA, Gherman RB, Bell TD, Jairath P, Johnson MJ, Burgess AL. A comparison of cervical ripening modalities among overweight and obese nulliparous gravidas. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(22):3804-8.
235. Sato M, Noguchi J, Mashima M, Tanaka H, Hata T. 3D power Doppler ultrasound assessment of placental perfusion during uterine contraction in labor. *Placenta* 2016;45:32-36.
236. Sayed Ahmed WA, Ibrahim ZM, Ashor OE, Mohamed ML, Ahmed MR, Elshahat AM. Use of the Foley catheter versus a double balloon cervical ripening catheter in pre-induction cervical ripening in postdate primigravidae. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(11):1489-94.
237. Scavini M, Secchi A. Diabetes in pregnancy. *Acta Diabetol*. 2019;56(7):719-721.
238. Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ; Diabetic Pregnancy Study Group. Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia*. 2018;61(5):1012-1021.
239. Schick C, Spineli LM, Raio L, Gross MM. First assessed cervical dilatation: is it associated with oxytocin augmentation during labour? A retrospective

- cohort study in a university hospital in Switzerland. *Midwifery* 2020;85.
240. Schmidt M, Neophytou M, Hars O, Freudenberg J, Kühnert M. Clinical experience with misoprostol vaginal insert for induction of labor: a prospective clinical observational study. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299(1):105-112.
 241. Schoots M. H., Gordijn S. J., Scherjon S. A., van Goor H., Hillebrands J. L. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018;69:153–161.
 242. Sebire N.J. Implications of placental pathology for disease mechanisms; methods, issues and future approaches. *Placenta*. 2017;52:122–126.
 243. Shargorodsky M, Kovo M, Schraiber L, Bar J. Does a First-Degree Family History of Diabetes Impact Placental Maternal and Fetal Vascular Circulation and Inflammatory Response? *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 1;102(9):3375-3380.
 244. Shen L, Zhao D, Chen Y, Zhang K, Chen X, Lin J, Li C, Iqbal J, Zhao Y, Liang Y, Wei Y, Feng C. Comparative Proteomics Analysis of Serum Proteins in Gestational Diabetes during Early and Middle Stages of Pregnancy. *Proteomics Clin Appl*. 2019;13(5):e1800060.
 245. Shorer DT, Wainstock T, Sheiner E, Landau D, Pariente G. Long-term endocrine outcome of small for gestational age infants born to mothers with and without gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(11):1003-1009.
 246. Shukla V, Barnhouse V, Ackerman WE 4th, Summerfield TL, Powell HM, Leight JL, et al. Cellular Mechanics of Primary Human Cervical Fibroblasts: Influence of Progesterone and a Pro-inflammatory Cytokine. *Ann Biomed Eng*. 2018;46(1):197-207.
 247. Simmons D, Hague WM, Teede HJ, Cheung NW, Hibbert EJ, Nolan CJ, et al. Hyperglycaemia in early pregnancy: the Treatment of Booking Gestational diabetes Mellitus (TOBOGM) study. A randomised controlled trial. *Med J Aust*. 2018;209(9):405–6.
 248. Simpson KR. Cervical Ripening and Labor Induction and Augmentation, *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2020;49(5):1-41.
 249. Sirimarco MP, Guerra HM, Lisboa EG, Vernini JM, Cassetari BN, de Araujo Costa RA, Rudge MV, de Mattos Paranhos Calderon I. Diagnostic protocol for gestational diabetes mellitus (GDM) (IADPSG/ADA, 2011): influence on the occurrence of GDM and mild gestational hyperglycemia (MGH) and on the perinatal outcomes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017 3;9:2.
 250. Smith LA, Burns E, Cuthbert A. Parenteral opioids for maternal pain

- management in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018(6).
251. Solone M, Shaw KA. Induction of labor with an unfavorable cervix. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32(2):107-12.
 252. Stanirowski PJ, Szukiewicz D, Pazura-Turowska M, Sawicki W, Cendrowski K. Placental Expression of Glucose Transporter Proteins in Pregnancies Complicated by Gestational and Pregestational Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2018;42(2):209-217.
 253. Stanirowski PJ, Szukiewicz D, Pyzlak M, Abdalla N, Sawicki W, Cendrowski K. Analysis of correlations between the placental expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 and selected maternal and fetal parameters in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(4):650-659.
 254. Starikov R, Chen K, Has P, He M. The Effect of BMI on Clinical Outcomes and Placental Pathology in Pregestational Diabetes Pregnancy. *Reprod Sci*. 2016;23(1):236A.
 255. Starikov R, Has P, He M. Pilot study of ethnic variation of placental pathology and perinatal outcomes in pregestational diabetic pregnancy. *Placenta*. 2017;57:305.
 256. Starikov RS, Inman K, Has P, Iqbal SN, Coviello E, He M. Correlation of placental pathology and perinatal outcomes with Hemoglobin A1c in early pregnancy in gravidas with pregestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2017 Apr;52:94-99.
 257. Strobel MK, Eveslage M, Köster HA, Möllers M, Braun J, De Santis C, et al. Cervical elastography strain ratio and strain pattern for the prediction of a successful induction of labour. *J Perinat Med [Internet]*. 2021;49(2):195-202.
 258. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5080843.
 259. Sugrue R, Zera C. Pregestational Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(2):315-331.
 260. Sulkowski C, Schneider F, Tessier V, Toullalan O, Grouin A. Interest of cervical ripening using double balloon catheters for labour induction in term nulliparous women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(8):669-72.
 261. Sun Y, Kopp S, Strutz J, Gali CC, Zandl-Lang M, Fanaee-Danesh E, Kirsch A, Cvitic S, Frank S, Saffery R, Björkhem I, Desoye G, Wadsack C, Panzenboeck U. Gestational diabetes mellitus modulates cholesterol

- homeostasis in human fetoplacental endothelium. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2018;1863(9):968-979.
262. Sweeting AN, Ross GP, Hyett J, Molyneaux L, Constantino M, Harding AJ, Wong J. Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment. *Diabetes Care*. 2016;39(1):75-81.
263. Takata Y, Nomura K, Ishibashi K, Kido K, Sasamori Y, Hiraike H, Ayabe T, Atsumi GI. Elevated Expression of Vascular Adhesion Molecule-1, Plasminogen Activator Inhibitor-1, Cyclooxygenase-2, and Thrombomodulin in Human Umbilical Vein Endothelial Cells from Hospitalized Gestational Diabetes Mellitus Patients. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(5):807-813.
264. Tan GS, Cheung N, Simó R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):143-155.
265. Thevarajah A, Simmons D. Risk factors and outcomes for neonatal hypoglycaemia and neonatal hyperbilirubinaemia in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a single centre retrospective 3-year review. *Diabet Med*. 2019;36(9):1109-1117.
266. Tieu J, Coat S, Hague W, Middleton P, Shepherd E. Oral anti-diabetic agents for women with established diabetes/impaired glucose tolerance or previous gestational diabetes planning pregnancy, or pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 18;10:CD007724.
267. Tkachenko A, Kot Y, Prokopyuk V, Onishchenko A, Bondareva A, Kapustnik V, Chumachenko T, Perskiy Y, Butov D, Nakonechna O. Food additive E407a stimulates eryptosis in a dose-dependent manner. *Wien Med Wochenschr*. 2021 Aug 12.
268. Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Induction of Labor: An Overview of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2020;75(1):61-72.
269. Tsuda K. Red blood cell abnormalities and hypertension. *Hypertens Res*. 2020;43(1):72-73.
270. Ulrich CC, Arinze V, Wandscheer CB, Copley Salem C, Nabati C, Etezadi-Amoli N, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 are elevated in human preterm laboring uterine myometrium and exacerbate uterine contractility. *Biol Reprod* 2019;100(6):1597-1604.
271. Vajnerova O, Kafka P, Kratzerova T, Chalupsky K, Hampl V. Pregestational diabetes increases fetoplacental vascular resistance in rats. *Placenta*. 2018;63:32-38.

272. Valdearcos M, Esquinas E, Meana C, Gil-de-Gómez L, Guijas C, Balsinde J, Balboa MA. Subcellular localization and role of lipin-1 in human macrophages. *J Immunol*. 2011 15;186(10):6004-13.
273. Vannuccini S, Petraglia F. Endocrinology of delivery. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*; 2018. p. 425-431.
274. Vasist SN, Bhat P, Ulman S, Hebbar H. The association between uterine electrical activity and labor progress: A systematic review. *J Adv Res Dyn Control Syst* 2020;12(3 Special Issue):923-926.
275. Villalobos-Labra R, Westermeier F, Pizarro C, Sáez PJ, Toledo F, Pardo F, Kusanovic JP, Mardones F, Poblete JA, Sobrevia L, Farías M. Neonates from women with pregestational maternal obesity show reduced umbilical vein endothelial response to insulin. *Placenta*. 2019;86:35-44.
276. Vink J. The potential role of the cervix in myometrial function. *Curr Opin Physiol* 2020;13:33-37.
277. Von Dadelszen P, Dwinnell S, Magee LA, et al. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. *BJOG*. 2011;118(5):624–8.
278. Walker AR, Waites BT, Caughey AB. The impact of extremes of maternal age on maternal and neonatal pregnancy outcomes in women with pregestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(3):437-441.
279. Wardani CK, Widyawati MN, Suryono S. The effectiveness of acupressure at LI 4 and SP 6 point on uterine contraction in the first stage of labor on primiparous women. *Indian J Public Health Res Dev* 2018;9(11):565-570.
280. WHO recommendations: Induction of labour at or beyond term. Geneva: World Health Organization; 2018. PMID: 30629393.
281. Wong CH, Chen CP, Sun FJ, Chen CY. Comparison of placental three-dimensional power Doppler indices and volume in the first and the second trimesters of pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(22):3784-3791.
282. Xu C, Chen X, Reece EA, Lu W, Yang P. The increased activity of a transcription factor inhibits autophagy in diabetic embryopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jan;220(1):108.e1-108.e12.
283. Yamamoto JM, Hughes DJF, Evans ML, Karunakaran V, Clark JDA, Morrish NJ, Rayman GA, Winocour PH, Hambling C, Harries AW, Sampson MJ, Murphy HR. Community-based pre-pregnancy care programme improves pregnancy preparation in women with pregestational diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(7):1528-1537.

284. Yang L, Wan L, Huang H, Qi X. Uterine hypertonus and fetal bradycardia occurred after combined spinal-epidural analgesia during induction of labor with oxytocin infusion: A case report. *Medicine* 2019;98(28).
285. Yaqi Wang, Peiyuan Yang, Zhaoli Yan, Zhi Liu, Qiang Ma, Zehong Zhang, Yunxia Wang, Yan Su. The Relationship between Erythrocytes and Diabetes Mellitus, *Journal of Diabetes Research*. 2021, ID 6656062, 9.
286. Yasnikovska SM, Hrytsak HT. Diagnostic features of placental dysfunction in pregnant women with bacterial vaginosis. *Буковинський медичний вісник*. 2017; 21; 2 (82):127-129.
287. Yellon SM. Immunobiology of Cervix Ripening. *Front Immunol*. 2020 24;10:3156..
288. Zakama A, Sobhani NC, Lamar R, Rosenstein MG. Implementation of Evidence-Based Cervical Ripening Protocol: Outcomes and Next Steps. *AJP Rep*. 2020;10(4):e408-e412.
289. Zawiejska A, Wender-Ożegowska E, Brazert J. Chronic and gestational metabolic disorders have a different impact on late-pregnancy endothelial function in pregnant women. *Ginekol Pol*. 2016;87(4):283-7.
290. Zhao B, Qian X, Wang Q, Ou X, Lin B, Song X. The effects of ropivacaine 0.0625% and levobupivacaine 0.0625% on uterine and abdominal muscle electromyographic activity during the second stage of labor. *Minerva Anestesiol* 2019;85(8):854-861.
291. Zhong HY, Yang ZY, Zhang W, Cai S. Effects of Adding Oxycodone to Ropivacaine on Labor Analgesia: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Pain* 2020;36(2):96-100.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Lazurenko VV, Borzenko IB, Tertyshnik DYu. Labor course and condition of newborns in women with placental dysfunction due to gestational endotheliopathy. World Science. 2019; 9(49):2:4-8 (*Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку*).
2. Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ, Кондратова ІЮ, Овчаренко ОБ, Сафонов РА, та ін. Особливості ендотеліальних факторів у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Проблеми ендокринної патології. 2020;3:47-53 (*Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті*).
3. Тертишник ДЮ, Лазуренко ВВ. Ведення вагітності та пологів у жінок з цукровим діабетом в сучасних умовах (огляд літератури). Вісник морської медицини. 2020; 2(87):55-63 (*Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті*).
4. Тертишник ДЮ. Вагітність та пологи у жінок з плацентарною дисфункцією, обумовленою передгестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2020;2(60):49-55. (*Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої лікувальної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті*).
5. Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ, Лященко ОА, Овчаренко ОБ, Медведева МО. Плацентарна дисфункція у вагітних з цукровим діабетом. Сучасні підходи до розродження. Міжнародний медичний журнал. 2020; 2(26):25-8 (*Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті*).
6. Медведева МО, Сафонова ІМ, Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ. Роль і місце інтранатальної ультрасонографії в сучасному акушерстві. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;6(28):27-35 (*Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої лікувальної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті*).
7. Medvedeva MO, Tertyshnyk DY, Safonova IM, Lazurenko VV, Borzenko IB. Ultrasound investigation in pregnant women with diabetes mellitus. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(8):480- 485 (*Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті*).
8. Тертишник ДЮ, Прокопюк ОС, Прокопюк ВЮ, Лазуренко ВВ,

Борзенкова ІВ, Черняк ОЛ. Морфологічні особливості плаценти від вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;1(35):79-85 *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*

9. Lazurenko VV, Borzenko IB, Lyashchenko OA, Ovcharenko OB, Tertyshnyk DYU. Modern diagnosis of placental dysfunction and its complications. Inter Collegas. 2021;3(8):182-7 *(Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої лікувальної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).*
10. Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ, Остапенко ВР, Тіщенко ОМ. Перебіг вагітності та пологів у жінок із цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. Міжнародний медичний журнал. 2022;1(109):29-34 *(Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої лікувальної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

11. Тертишник ДЮ, Лазуренко ВВ. Ендотеліальна дисфункція у вагітних з плацентарною недостатністю та цукровим діабетом. В: Матеріали міжн. наук.-практ. конф. «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини ХХІ ст.»; 2020 Квіт 17-18; Одеса. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2020, с.42-7.
12. Тертишник ДЮ, Бабійчук А.В. Підготовка вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією до пологів. В: Матеріали XVII Міжн. наук. конф. студ., мол. вчен. та фахів. «Актуальні питання сучасної медицини»; 2020 Бер 26-27; Харків. Харків: ХНУ ім.В.Н.Каразіна; 2020, с.236-7.
13. Тертишник ДЮ Індукція пологів у вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. В: Збірник тез міжвуз. конф. мол. вчен. та студ. «Медицина третього тисячоліття» ., Харків, ХНМУ, 2020, С.268-270.
14. Тертишник Д.Ю., Лазуренко В.В., Овчаренко О.Б. Сучасні підходи до розродження вагітних із цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією//Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (ХІХ Данилевські читання) Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Харків 27-28 лютого 2020р.)-Харків 2020.-С.132-133.
15. Тертишник ДЮ, Асланян М. Підготовка вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією до пологів. Збірник матеріалів науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та лікарів ХНМУ КНІАСМ, 22 травня 2020 С.167-168.
16. Тертишник ДЮ, Бабійчук АВ. Маркери ендотеліальної дисфункції у вагітних з фето-плацентарною недостатністю та цукровим діабетом. Збірник матеріалів науково-практичної конференції студентів, молодих вчених та лікарів ХНМУ КНІАСМ, 22 травня 2020. С.168-169.

17. Білий Є.Є., Тертишник Д.Ю., Борзенко І.Б. Маркери плацентарної дисфункція у вагітних з екстрагенітальною патологією Організація наукових медичних досліджень “Salutem” Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання 11-12 вересня 2020р. м. Дніпро С.33-38.
18. Bilyi Ye.Ye., Borzenko I., Tertyshnyk D Early diagnosis of placental dysfunction in pregnant women with extragenital pathology. Proceedings of International Scientific Congress «ISIC-2020».-2020.-Kharkiv.-P.169-173.
19. Тертишник ДЮ, Лазуренко ВВ, Борзенко ІБ. Процеси ериптозу у вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі гестаційного діабета. Проточна цитометрія в експериментальній та клінічній медицині : матеріали науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю, Харків, 29–30 квітня 2021 р. ХНМУ. Харків, 2021. С.25.
20. Тертишник Д.Ю., Овчаренко О.Б., Удосконалення допологової підготовки вагітних з цукровим діабетом//1У науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю “Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації” 19 травня 2022 р. Харків Україна.-2022-С.307-308.

Наукові праці, які додатково відображають основні наукові результати дисертації

21. Тертишник ДЮ, Лазуренко ВВ, Борзенко ІБ, Овчаренко ОБ, Лященко ОА, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб індукції пологової діяльності у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Патент України на корисну модель №144855. 2020 Жовт 26.
22. Тертишник ДЮ, Овчаренко ОБ, Лященко ОА, Абдулаєва НА, Асланян М. Оптимізація розродження вагітних з цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2020; 26(26): 58-61.

Додаток Б

ЗАТВЕРДЖУЮ

КНП «Міський перинатальний центр» ХМР

Директор:

Коровай С. М.

_____ 2022 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)
Спосіб індукції пологової діяльності у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом.
2. Ким і коли запропонований: Тертишником Денисом Юрійовичем, 2021 р.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
Тертишник Д.Ю., Борзенко І.Б., Лазуренко В.В., Овчаренко О.Б., Лященко О.А. «Спосіб індукції пологової діяльності у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Патент України на корисну модель №144855, зареєстровано в держаному реєстрі України корисних моделей 26.10.2020
4. Де і коли введено
з 01.09.2021 по 01.09.2022
5. Результати застосування методу за 2021-2022 роки введено в роботу КНП «Міський перинатальний центр» ХМР.
6. Ефективність впровадження.
Зниження оперативних пологів та перинатальної захворюваності у вагітних з плацентарною дисфункцією, зумовленою цукровим діабетом, шляхом оптимізації підготовки до пологів та ефективного розродження.
7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний(і) за впровадження:

«26» вересня 2022 р.

Д.В. Салтовенко
Салт

ЗАТВЕРДЖУЮ

ДЗ «Український медичний центр
акушерства, гінекології та
репродуктології МОЗ України»



Директор:

Пітько В.А.

2022 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)**
Спосіб індукції пологової діяльності у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом.
2. **Ким і коли запропонований:** Тертишником Денисом Юрійовичем, 2021 р.
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)**
Тертишник Д.Ю., Борзенко І.Б., Лазуренко В.В., Овчаренко О.Б., Лященко О.А. «Спосіб індукції пологової діяльності у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Патент України на корисну модель №144855, зареєстровано в держаному реєстрі України корисних моделей 26.10.2020
4. **Де і коли введено**
з 01.09.2021 по 01.09.2022
5. **Результати застосування методу** за 2021-2022 роки введено в роботу ДЗ «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України».
6. **Ефективність впровадження.**
Зниження оперативних пологів та перинатальної захворюваності у вагітних з плацентарною дисфункцією, зумовленою цукровим діабетом, шляхом оптимізації підготовки до пологів та ефективного розродження.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний(і) за впровадження:

«13» 09 2022 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)
Спосіб індукції пологової діяльності у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом.
2. Ким і коли запропонований: Тертишником Денисом Юрійовичем, 2021 р.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
Тертишник Д.Ю., Борзенко І.Б., Лазуренко В.В., Овчаренко О.Б., Лященко О.А. «Спосіб індукції пологової діяльності у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Патент України на корисну модель №144855, зареєстровано в держаному реєстрі України корисних моделей 26.10.2020
4. Де і коли введено
з 01.09.2021 по 01.09.2022
5. Результати застосування методу за 2021-2022 роки введено в роботу КНП «Міський клінічний пологовий будинок №7» ХМР.
6. Ефективність впровадження.
Зниження оперативних пологів та перинатальної захворюваності у вагітних з плацентарною дисфункцією, зумовленою цукровим діабетом, шляхом оптимізації підготовки до пологів та ефективного розродження.
7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний(і) за впровадження:

«27» IX 2022 р.

Борзенко І.Б.
І.Б.



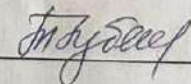
АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)**
Спосіб індукції пологової діяльності у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом.
2. **Ким і коли запропонований:** Тертишником Денисом Юрійовичем, 2021 р.
3. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)**
Тертишник Д.Ю., Борзенко І.Б., Лазуренко В.В., Овчаренко О.Б., Ляшенко О.А. «Спосіб індукції пологової діяльності у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Патент України на корисну модель №144855, зареєстровано в державному реєстрі України корисних моделей 26.10.2020
4. **Де і коли введено**
з 01.01.2021 по 31.12.2021
5. **Результати застосування методу за 2021 рік введено в роботу**
КНП ХОР «ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР».
6. **Ефективність впровадження.**
Зниження оперативних пологів та перинатальної захворюваності у вагітних з плацентарною дисфункцією, зумовленою цукровим діабетом, шляхом оптимізації підготовки до пологів та ефективного розродження.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний(і) за впровадження:

Завідувач відділення
патології вагітності

«18» 08 2022 р.

 Т.Зубенко