

УДК 618.3-06:616.379-008.64:618.36-008

Н.Ю. Леміш, Ю.Ю. Бобик

СТАН ПЛАЦЕНТАРНОЇ СИСТЕМИ В ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ДІАБЕТОМ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Мета – дослідити особливості плодово-плацентарного кровотоку та гормональної функції плаценти в жінок із гестаційним діабетом.

Матеріали та методи. Для оцінки стану плода проведено кардіотокографічне дослідження та доплерометрію швидкості кровотоку в артерії пуповини. Визначено вміст у сироватці крові некон'югованого естріолу та плацентарного лактогену.

Результати. Виявлено статистично значуще підвищення середніх значень систоло-діастолічного відношення, пульсаційного індексу та індексу резистентності в основній групі порівняно з даними показниками в контрольній групі. Водночас, амплітуда, частота миттєвих осциляцій, кількість акцелерацій за годину в плодів та інтегральний показник стану плода по КТГ (STV) були значуще нижчими. Визначення рівня плацентарного лактогену виявило його підвищення в основній групі порівняно з контрольною групою. Середній рівень некон'югованого естріолу також був вищим, однак ця різниця статистично не значуща.

Висновки. Жінкам із гестаційним діабетом поряд із заходами, спрямованими на нормалізацію вуглеводного обміну, слід проводити систематичний моніторинг стану плода, а також гормонодіагностику функціонального стану плацентарної системи.

Ключові слова: гестаційний діабет, плодово-плацентарний кровотік, гормональна функція плацентарної системи.

Вступ

Протягом останнього часу гестаційний діабет (ГД) привертає все більшу увагу ендокринологів та акушерів-гінекологів у зв'язку зі зростанням його поширеності, яка, за даними проф. Visser G. із Нідерландів, у 2010 р. становила в Європі 20,7%, а у 2030 р., за прогнозами, може сягати 49,3% [3].

Частота ускладнень перебігу вагітності при ГД сягає 80%, а розродження шляхом кесаревого розтину – 28,8–46,6% [5]. Перинатальна та неонатальна смертність у 2,3 і 6 разів вища [16], частота внутрішньоутробних вад розвитку наближається до 100% [12], у новонароджених відмічаються численні порушення нейропсихічного розвитку й адаптації [2, 8]. Вагома роль у цьому належить плацентарній недостатності (ПН), частота якої при ГД коливається в межах 12–84% [1, 4], а за даними Новікової та співавт., навіть 100% [10].

Ефективним методом оцінки стану плацентарної системи є антенатальна ультразвукова діагностика. Особливе значення мають дані доплерометричного вивчення кровотоку в артерії пуповини, аорті й середній мозковій артерії плода. Камілова і співавт. виявили достовірне підвищення середнього систоло-діастолічного відношення (S/D) артерії пуповини, аорті плода та матковій артерії у вагітних із ГД порівняно з вагітними із фізіологічним перебігом вагітності [11].

Дані про частоту порушень кровотоку носять суперечливий характер. Так, Новікова і співавт., на підставі обстеження 134 вагітних із ГД, виявили порушення матково-плацентарного кровотоку у 13%

жінок із ГД та у 22% жінок групи контролю, а порушення плодово-плацентарного кровотоку – відповідно у 11% і 6% [10]. Кирилюк і Руських при обстеженні 23 пацієнток із ГД виявили зміни гемодинаміки у 43,4% випадків, причому порушення кровотоку в одній матковій артерії перевищували верхню межу допустимих значень у 26%, а у 2 маткових артеріях – у 23% вагітних [9].

Плацента є важливим органом, який забезпечує анатомічно-функціональний зв'язок плода з материнським організмом, що визначає розвиток і здоров'я майбутньої дитини. При ГД її формування, забезпечення життєдіяльності плода відбуваються на тлі наявного захворювання з його ускладненнями та специфікою перебігу. Це і зумовлює особливості плацентарної системи, які спостерігаються у вагітних із ГД [13].

Важливим критерієм нормального функціонування плацентарної системи є адекватна гормонопродукція. Плацента секретує цілий ряд гормонів, які різняться за хімічною структурою. Зокрема, до гормонів білкової природи належить плацентарний лактоген (ПЛ), а до стероїдних – естрогени і прогестерон [15]. Для оцінки функціонального стану плацентарної системи інформативним є визначення ПЛ із метою діагностики стану синцитіотрофобласту та некон'югованого естріолу (Е₃), що дає змогу уточнити вразливу ланку в системі «плацента–плід».

Бичкова і співавт. при обстеженні 72 жінок із ГД (59 жінок класу А1 та 13 жінок класу А2) у II половині вагітності виявили статистично достовірне підвищення концентрації ПЛ порівняно зі здоровими вагітними. Результати визначення вмісту Е₃ вказували на достовірне

збільшення рівня цього гормону у крові жінок групи А1 і на тенденцію до зростання в жінок групи А2 щодо показників контрольної групи [6].

Водночас, Shalayel et al. у 30 вагітних із ГД в III триместрі виявили підвищений рівень ПЛ, але статистично недостовірний порівняно з контрольною групою [18].

Андреева і співавт. на підставі обстеження 27 жінок із ГД з'ясували, що у 52% із них рівень ПЛ був зниженим, що свідчило про недостатню функціональну активність плаценти [14].

Багато робіт присвячені морфофункціональним змінам плаценти при ГД, які характеризуються аномальною формою та порушенням її дозрівання [7, 17].

Таким чином, функціонування плацентарної системи при ГД вивчені недостатньо.

Мета роботи – дослідити особливості плодово-плацентарного кровотоку і гормональної функції плаценти в жінок із ГД для прогнозування ступеня ризику розвитку ПН та розробки оптимальної тактики ведення вагітних.

Матеріали та методи

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 100 вагітних жінок, які стояли на диспансерному обліку в жіночих консультаціях і розроджувались у пологових будинках Закарпатської області протягом 2011–2015 рр. Із них 50 вагітних із ГД (основна група) і 50 першовагітних жінок із фізіологічним перебігом вагітності та відсутністю порушення вуглеводного обміну (контрольна група).

Для оцінки стану плода проведено кардіотокографічне дослідження в терміні вагітності 28–29 тижнів за допомогою кардіомонітора Sonicaid, а також доплерометрію швидкості кровотоку в артерії пуповини за допомогою апарату Aloka SSD-2000, оснащеного блоком пульсуючої хвилі і функцією кольорового доплерівського картування. Критеріями порушення матково-плацентарного кровотоку вважали значення S/D в артерії пуповини 3,0 у.о. і вище, а також нульові або від'ємні значення у фазу діастолі. Нормальними значеннями пульсаційного індексу (ПІ) вважали 0,45–0,65 у.о., індексу резистентності (ІР) – 0,55–0,78 у.о. Патологічним показником shot-term варіабельності приймали значення STV < 4 мс.

Обстеження вагітних проведено згідно з наказом МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417; діагностику внутрішньоутробного стану плода – відповідно до наказу МОЗ України від 27.12.2006 р. № 900, а оцінку стану новонароджених і перебігу раннього неонатального періоду – згідно з наказом МОЗ України від 13.02.2006 р. № 67.

Гормональну функцію плацентарної системи досліджено шляхом визначення вмісту у сироватці крові Е₃ та ПЛ у терміні вагітності 28–29 тижнів імуноферментним методом на аналізаторі ELISA за допомогою тест-систем DRG та Bioserv (Німеччина).

Референтні значення для Е₃: 8,0–30,0 нмоль/л; для ПЛ: 2,7–8,5 мг/л.

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням програми STATISTICA, версія 6.1. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05. Кількісні ознаки представлені як $M \pm m$, де M – середнє значення, а m – стандартне відхилення.

У дослідження не включалися жінки із діабетом I або 2-го типу, які палять, а також ті, що вживали медичні препарати, які могли вплинути на метаболізм глюкози або відмовилися взяти участь у дослідженнях.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік жінок основної групи був значуще вищим і становив $27,3 \pm 4,98$, а контрольної – $22,6 \pm 3,79$ року ($p < 0,0001$).

У 27 (54,0%) вагітних гестаційний діабет був компенсований дієтою (А1), а у 23 (46,0%) – інсуліном (А2).

Відомо, що вагомим фактором розвитку ПН є екстрагенітальні захворювання вагітних [15]. У нашому дослідженні в жінок із ГД переважали ожиріння – 64,0% ($p < 0,0001$), анемія – 36,0% ($p = 0,0126$) та дисфункціональні розлади щитоподібної залози – 32,0% ($p = 0,0034$). Гестоз другої половини вагітності відмічався в 34,0% жінок основної групи ($p = 0,0046$); загроза переривання вагітності – у 42,0% ($p < 0,0001$); багатоводдя – у 48,0% ($p < 0,0001$).

З метою оцінки стану плацентарної системи досліджено плодово-плацентарну гемодинаміку (табл. 1).

Таблиця 1

Допплерометричні показники кровотоку в а. Umbilicalis, $M \pm m$

Показник, у.о.	Основна група	Контрольна група
S/D	$2,77 \pm 0,723^*$	$2,36 \pm 0,231$
ПІ	$1,00 \pm 0,190^{**}$	$0,64 \pm 0,039$
ІР	$0,68 \pm 0,047^{**}$	$0,58 \pm 0,035$

Примітка: р – статистична достовірність показників порівняно з контрольною групою (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$).

Отримані результати вказали на статистично значуще підвищення середніх значень S/D, ПІ та ІР в основній групі порівняно з даними в контрольній. Показник S/D в основній групі коливався у межах 2,0–5,8 у.о. (середнє значення – $2,77 \pm 0,723$), у контрольній – 2,0–3,0 у.о. (середнє значення – $2,36 \pm 0,231$ у.о.), $p = 0,016$. У 10 (20%) вагітних із ГД S/D був більшим за 3,0 у.о. ($p = 0,0049$), а в 1 (2,0%) виявлено реверсний кровотік. ПІ в основній групі коливався в межах 0,66–1,31 у.о. (середнє значення – $1,00 \pm 0,190$ у.о.), у контрольній – 0,58–0,70 у.о. (середнє значення – $0,64 \pm 0,039$ у.о.), $p = 0,000$. ІР в основній групі знаходився в межах 0,50–0,73 у.о. (середнє значення – $0,68 \pm 0,047$ у.о.),

у контрольній – 0,53–0,64 у.о. (середнє значення – 0,58±0,035 у.о.), $p=0,000$.

Для оцінки стану плода проведено кардіотокографічні дослідження, результати яких наведено в таблиці 2.

Базальний рівень частоти серцевих скорочень у плодів від вагітних із ГД коливався у межах 128–

141 уд./хв. і достовірно не відрізнявся від цього показника в контрольній групі ($p=0,1$).

Амплітуда, частота миттєвих осциляцій та кількість акцелерацій на годину у плодів основної групи була значуще нижчою порівняно з контрольною групою – відповідно 0,029 і 0,035, $p=0,010$.

Таблиця 2

Характеристика антенатальних кардіотокографічних досліджень плодів у вагітних із гестаційним діабетом, $M\pm m$

Показник	Основна група	Контрольна група
Базальний ритм, уд./хв.	135,7±4,47	141,4±4,12
Амплітуда миттєвих осциляцій, уд./хв.	9,3±2,11*	11,9±1,10
Частота миттєвих осциляцій, уд./хв.	7,3±1,25*	9,1±1,66
Кількість акцелерацій за годину	8,4±1,58*	10,1±1,19
STV, мс	4,91±2,232*	6,85±1,931

Примітка: р – статистична достовірність показників порівняно з контрольною групою (* – $p<0,05$).

Комплексна оцінка стану плода у вагітних із ГД показала, що показник STV був значуще нижчим і становив 4,91±2,232, у контрольній – 6,85±1,931 ($p=0,013$). У 14 (28,0%) вагітних основної групи спостерігалися клінічні ознаки ацидемії, що виражалися у зниженні STV, у середньому до 3,325±0,3304; у контрольній – в 1 (2,0%) випадку.

Для визначення гормональної функції плаценти визначали рівні E_3 та ПЛ у жінок із ГД (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст некон'югованого естріолу та плацентарного лактогену в обстежених вагітних, $M\pm m$

Показник	Основна група	Контрольна група
ПЛ, мг/л	8,08±2,245*	6,41±0,599
E_3 , нмоль/л	19,70±6,841	16,85±2,368

Примітка: * – $p<0,05$ порівняно з контрольною групою.

Визначення рівня ПЛ виявило підвищення його концентрації в основній групі (8,08±2,245 мг/л) порівняно з контрольною (6,41±0,5986 мг/л, $p=0,027$), яке свідчило про напругу у функціонуванні плацентарної системи. У 15 (30,0%) вагітних із ГД рівень ПЛ був зниженим порівняно із середніми показниками контрольної групи і становив у середньому 5,27±1,029 мг/л, що вказувало на недостатню функціональну активність плаценти при ГД.

Середній рівень E_3 в основній групі також був вищим порівняно з контрольною і становив 19,70±6,841 нмоль/л, однак ця різниця статистично не значуща ($p=0,253$). У 10 (20,0%) вагітних із ГД він був зниженим (середнє значення – 7,48±1,117 нмоль/л), що могло свідчити про виснаження гормональної функції плацентарної системи, яке є ранньою ознакою ПН.

Антенатальна загибель плода в основній групі

спостерігалася в 1 (2,0%) випадку. У 14 (28,0%) роділь із ГД пологи були передчасними і відбулися в середньому у 33–34 тижні, $p=0,0015$. Передчасний розрив плодових оболонок відмічався у 8 (16,0%) випадках, $p=0,5657$, а слабкість пологової діяльності – у 9 (18,0%) пацієнток, $p=0,0275$.

Родорозрішення шляхом кесаревого розтину проводилося у 29 (58,0%) жінок основної групи, $p<0,0001$: у 9 (31,0%) – планово, у 20 (68,9%) – в ургентному порядку, $p=0,0025$. Показаннями для проведення планового кесаревого розтину у 7 (24,14%) випадках був гігантський плід, у 2 (6,90%) – сідничне передлежання і неспроможність рубця на матці.

Основними показами для проведення ургентного кесаревого розтину слугував дистрес плода – 11 (37,93%), діабетична фетопатія – 5 (17,24%), неефективність лікування прееклампсії – 3 (10,34%), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – 1 (3,45%).

Макросомія новонароджених відмічалася в 42,0% випадків ($p<0,0001$).

Середнє значення оцінки стану новонароджених за шкалою Апгар на першій хвилині життя в основній групі дорівнювало 6,8±0,91 балу, у контрольній – 7,9±0,73 балу ($p<0,0001$). 34,7% дітей від матерів із ГД народилися в стані асфіксії ($p=0,0006$). У 22,4% із них спостерігалася ішемічно-гіпоксичне ураження центральної нервової системи ($p=0,0024$).

Діабетична фетопатія відмічалася у 24,5% новонароджених ($p=0,0003$), гіпоглікемія – у кожного третього ($p=0,0006$), гіпербілірубінемія – у 24,5% ($p=0,0281$). Синдром дихальних розладів ускладнював перебіг раннього неонатального періоду у 16,3% випадках ($p=0,0449$).

Втрата маси тіла новонароджених у матерів із ГД коливалася в межах 110–520 г, $p<0,0001$.

Висновки

Жінкам із ГД поряд із заходами, спрямованими на нормалізацію вуглеводного обміну, слід проводити систематичний моніторинг стану плода, а також гормонодіагностику функціонального стану плацентарної системи.

Перспективи подальших досліджень

Розробка алгоритму ведення вагітності й пологів у жінок із ГД для зниження частоти перинатальних ускладнень.

Література

1. *Акушерские и патоморфологические особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом* / О. Н. Аржанова, И. М. Кветной, В. О. Полянова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, вып. 3. – С. 44–48.
2. *Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете* / Ф. Ф. Бурумулкова, В. А. Петрухин, Р. С. Тишенина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, вып. 3. – С. 69–73.
3. *Болотская Л. Л.* 6-й Международный симпозиум «Диабет и беременность», 23–26 марта 2011 года, Зальцбург, Австрия / Л. Л. Болотская, Р. М. Есаян, О. В. Олейник // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 131–132.
4. *Боднарь И. Ф.* Осложнения и исходы беременности при гестационном сахарном диабете / И. Ф. Боднарь, А. С. Малышева // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 5–9.
5. *Бурумулкова Ф. Ф.* Гестационный сахарный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты / Ф. Ф. Бурумулкова, В. А. Петрухин // Врач. – 2012. – № 9. – С. 1–7.
6. *Гормональні механізми розвитку гестаційного діабету та роль інсулінових антитіл у виникненні цієї патології* / Є. О. Бичкова, В. І. Медведь, З. Б. Хомінська [та ін.] // Здоровье женщины. – 2011. – № 2 (58). – С. 128–134.
7. *Капустин Р. В.* Экспрессия сосудистотропных сигнальных молекул в ткани плацент при гестационном сахарном диабете / Р. В. Капустин, О. Н. Аржанова, В. О. Полякова // Молекулярная медицина. – 2012. – № 5. – С. 45–49.
8. *Килина А. В.* Антенатальное развитие и течение адаптационного периода новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом / А. В. Килина, М. Б. Колесникова // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 111–113.
9. *Кирилюк М. Л.* Допплерографічні показники стану фетоплацентарного бар'єру у жінок із гестаційним діабетом / М. Л. Кирилюк, Л. В. Руських // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2012. – № 4. – С. 79.
10. *Новикова В. А.* Особенности функционального состояния маточно-плодово-плацентарного комплекса у беременных с гестационным сахарным диабетом [Электронный ресурс] / В. А. Новикова. – Режим доступа : <http://vestnik.kkb2-kuban.ru/pdf/10/03/10.pdf>. – Название с экрана.
11. *Особенности течения беременности и родов у женщин с гестационным диабетом и раннего неонатального периода их новорожденных* / М. Я. Камилова, М. А. Малахова, П. Г. Зарифова [и др.] // Доклады Академии Наук Республики Таджикистан. – 2008. – Т. 52, № 11. – С. 864–869.
12. *Попова П. В.* Факторы риска гестационного диабета и их использование с целью раннего его выявления / П. В. Попова, А. Е. Герасимов, Е. Н. Кравчук // Проблемы женского здоровья. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 5–11.
13. *Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с сахарным диабетом* / Ю. Э. Доброхотова, А. П. Милованов, Л. Х. Хейдер [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – Т. 6, № 5. – С. 37–42.
14. *Состояние фетоплацентарной системы при гестационном сахарном диабете* / Е. В. Андреева, Ю. Э. Доброхотова, Л. А. Хейдер [и др.] // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – Москва, 2008. – С. 11.
15. *Филлипов О. С.* Плацентарная недостаточность / О. С. Филлипов. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – 160 с.
16. *Jain R.* Gestational diabetes: Perinatal and maternal complication in 24–28 weeks / R. Jain, R.R. Pathak, A. Kotech // Int. J. Med. Sci. Public Health. – 2014. – № 3 (10). – P. 1282–1288.
17. *Meng Q.* Ultrastructure of Placenta of Gravida with Gestational Diabetes Mellitus. Obstetrics and Gynecology International [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.hindawi.com/journals/ogi/2015/283124/>. – Title from screen.
18. *Shalayel M.H.F.* Insulin Resistance in the Third Trimester of Pregnancy Suffering from Gestational Diabetes Mellitus or Impaired Glucose Tolerance [Electronic resource]. – Access mode : https://www.researchgate.net/publication/221919019_Insulin_Resistance_in_the_Third_Trimester_of_Pregnancy_Suffering_from_Gestational_Diabetes_Mellitus_or_Impaired_Glucose_Tolerance. – Title from screen.

Дата надходження рукопису до редакції: 03.03.2016 р.

**Состояние плацентарной системы
у женщин с гестационным диабетом***Н.Ю. Леміш, Ю.Ю. Бобик*ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»,
г. Ужгород, Украина

Цель – исследовать особенности плодово-плацентарного кровообращения и гормональной функции плаценты у женщин с гестационным диабетом.

Материалы и методы. Для оценки состояния плода проведены кардиотокографическое исследование и доплерометрия скорости кровообращения в артерии пуповины. Определено содержание в сыворотке крови неконъюгированного эстриола и плацентарного лактогена.

Результаты. Обнаружено статистически значимое повышение средних значений систоло-диастолического отношения, пульсационного индекса и индекса резистентности в основной группе по сравнению с данными показателями в контрольной группе. В то же время, амплитуда, частота мгновенных осцилляций, количество акцелераций в час у плодов и интегральный показатель состояния плода по КТГ (STV) были значимо ниже. Определение уровня плацентарного лактогена выявило его повышение в основной группе по сравнению с контрольной. Средний уровень неконъюгированного эстриола также был выше, однако эта разница статистически не значима.

Выводы. Женщинам с гестационным диабетом наряду с мерами, направленными на нормализацию углеводного обмена, необходимо проводить систематический мониторинг состояния плода, а также гормонодиагностику функционального состояния плацентарной системы.

Ключевые слова: гестационный диабет, плодово-плацентарное кровообращение, гормональная функция плацентарной системы.

**The state of placental system in women
with gestational diabetes mellitus***N.Yu. Lemish, Yu.Yu. Bobyk*

SHEI «Uzhgorod National University», Uzhgorod, Ukraine

Purpose – investigation of peculiarities of feto placental blood flow and hormonal function of placenta in women with gestational diabetes mellitus.

Materials and methods. For estimation of the fetal state cardiotocography and dopplerometry of blood flow velocity in the umbilical artery was carried out. Also the serum levels of non conjugated estriol and placental lactogen were investigated.

Results. We found a statistically significant increase of the average meanings of systolic-diastolic ratio, pulsation index and resistance index in the main group compared to the meanings in the control group. At the same time, amplitude, frequency of instant oscillations, amount of accelerations per hour in fetus and the integral index of the fetus state by CTG (STV) were significantly lower. The investigation of the placental lactogen level showed its increased level in the main group compared to the control group. The average level of non-conjugated estriol was also higher, but this difference was not statistically significant.

Conclusions. Systematic monitoring of the fetal state and hormonal diagnosis of the functional state of the placental system should be carried out for the women with gestational diabetes mellitus along with the measures, aimed on normalization of the carbohydrate metabolism.

Key words: gestational diabetes mellitus, feto placental blood flow, hormonal function of the placental system

Відомості про авторів

Леміш Наталія Юрївна – асистент кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Бобик Юрій Юрійович – д.мед.н., доц., зав. кафедри охорони материнства та дитинства факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.