

## ПЛАЦЕНТАРНА ДИСФУНКЦІЯ У ВАГІТНИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОДЖЕННЯ

Проф. В. В. ЛАЗУРЕНКО<sup>1</sup>, Д. Ю. ТЕРТИШНИК<sup>2</sup>, І. Б. БОРЗЕНКО<sup>2</sup>, доц. О. А. ЛЯЩЕНКО<sup>1</sup>,  
доц. О. Б. ОВЧАРЕНКО<sup>1</sup>, М. О. МЕДВЕДЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет,

<sup>2</sup> Харківський регіональний перинатальний центр, Україна

**Розглянуто вплив антипрогестерону на дозрівання шийки матки та оптимізацію розродження у вагітних із плацентарною дисфункцією, зумовленою цукровим діабетом. Підкреслено необхідність у достроковому розродженні таких вагітних через загрозу порушень стану матері та плода. Найбільш ефективний метод преіндукції вагітних із цукровим діабетом – патогенетичний спосіб інтрацервікального введення антипрогестерону, який негативно не впливає на організм матері та дитини.**

*Ключові слова: цукровий діабет, плацентарна дисфункція, вагітні, антипрогестерон.*

Цукровий діабет (ЦД) – розповсюджене хронічне захворювання у жінок репродуктивного віку [1]. За останні кілька десятиліть частота ЦД серед них значно зросла, у тому числі через фактор ожиріння. Багато жінок народжують вперше вже в пізньому репродуктивному віці, що супроводжується збільшенням негативних наслідків вагітності та пологів [2]. Вважається, що вагітність для осіб із діабетом 1-го (ЦД1) або 2-го (ЦД2) типу – це період підвищеного ризику ускладнень для матері та дитини, таких як вроджені вади розвитку, пре-еклампсія, передчасні пологи, порівняно з жінками без ЦД [3, 4]. Приблизно половина вагітностей у жінок із раніше діагностованим ЦД ускладнюється макросомією, діабетичною фетопатією, що призводить до підвищення ризику пологової травми, а в подальшому – розвитку у дитини метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань та ЦД2 [5]. У вагітних із ЦД часто трапляється плацентарна дисфункція (ПД), яка виявляється у затримці росту плода, маловодді й потребує полого-розродження шляхом кесаревого розтину. У дітей, народжених від матерів із ЦД, частота складних станів, пов'язаних із ПД, варіює від 8,4 до 30,0% [6].

Міжнародна федерація гінекології та акушерства (FIGO) визначила ЦД як хворобу, яка пов'язана з ускладненнями вагітності та наступним погіршенням здоров'я матері та дитини. Сучасні досягнення для тестування захворювання вже в першому триместрі для прогнозування та профілактики ускладнень вагітності й захворювань матері і дитини має велике значення. Дослідження гіперглікемії на ранніх термінах вагітності проводиться як ефективний скринінг ЦД [7].

ПД залишається однією з актуальних проблем акушерства, трапляється у 15–35% жінок при фізіологічній вагітності та у 24–80% – з акушерською та екстрагенітальною патологією, досягаючи 40% у структурі ускладнень вагітності без тенденції до зниження [8]. При розгляді проблеми ПД у вагітних із ЦД особлива увага приділяється вивченню

показників маткового кровотоку, який визначає надходження кисню й поживних речовин від матері до плаценти, а також змін у ній через порушення матково-плацентарного кровообігу. Водночас важливу роль у формуванні ПД відіграє і здатність самої плаценти до адекватного транспорту цих речовин. Однією з основних причин, що призводять до цієї патології в міру прогресування вагітності, є порушення процесів клітинної регуляції, зумовлених зміною продукції та функціонуванням факторів росту, що забезпечують розвиток плаценти і формування її судинної системи. Фактори ангіогенезу починають продукуватися на ранніх етапах зростання плода, ще до початку процесів формування плаценти і ремоделювання материнських судин [8, 9]. Провідне місце у патогенезі ПД належить насамперед функціональному стану ендотелію судин, що є одним із головних факторів регуляції судинного тону, міграції клітин крові у судинну стінку, синтезу про- та протизапальних факторів, протекторної функції. Ендотелій судин також відіграє ключову роль у підтримці нормального їх функціонування за допомогою синтезу оксиду азоту (NO) та ендотеліну, які регулюють судинний тонус, агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладеньком'язових елементів судинної стінки, стану мікроциркуляції та всіх її складових [9]. Серед скринінгових показників наявності ПД особливе значення має ультразвукова діагностика діабетичної фетопатії та доплерометричне дослідження кровотоку у фетоплацентарному комплексі [10].

У значній кількості наукових досліджень щодо ПД у вагітних із ЦД вважається кращим методом лікування дострокове розродження, але ведення пологів при ЦД потребує оптимізації у зв'язку з високою перинатальною захворюваністю та смертністю, яка сягає 30–40% при діабетичній фетопатії [11]. Ефективний результат пологів через природні шляхи можливий тільки за наявності «зрілої» шийки матки.

Дозрівання шийки матки можна здійснювати різними способами, з яких найстарішими вважаються

механічні методи (ламінарії, катетер Фолея та ін.). До їх недоліків відносять дискомфорт у матері при маніпуляціях із шийкою матки, підвищення ризику материнської і неонатальної інфекції при введенні стороннього тіла, потенційне пошкодження низько розташованої плаценти, підвищення потреби в окситоцині при індукції пологів [12]. Серед найпоширеніших методів фармакологічної преіндукції застосовують простагландини групи E2 (ПГЕ2), але інтравагінальне введення геля з ПГЕ2 (динопростона) спричиняє патологічний прелімінальний період, неефективність або дискоординацію пологової діяльності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, дистрес плода [13].

Використання антипрогестагенного препарату для преіндукції пологів (міфепристону) при незрілій шийці матки завдяки його ефективності готує матку до дії утеротоніків, він майже не викликає дискоординації пологової діяльності, гіпертонусу матки, дистресу плода та рекомендується при порушеному біоценозі піхви, але в рекомендаціях ВООЗ із пологозбудження цей метод відсутній або рекомендований при загрозі антенатальної загибелі плода. Міфепристон призначали перорально по 200 мг двічі з інтервалом 24 год, але пероральне застосування сприяло гіперглікемії [14]. Вплив міфепристону на різні ендокринні зміни при ЦД є актуальним, оскільки, незважаючи на дані наукових досліджень, питання преіндукції та індукції пологів у жінок із ЦД залишається дискусійним через відсутність протоколу з рекомендаціями щодо показань до пологозбудження, методів підготовки до нього у вагітних із ЦД та ПД, особливо при достроковому розродженні.

Мета роботи — оцінити вплив використання антипрогестерону на дозрівання шийки матки та оптимізацію розродження у вагітних із ПД, зумовлену ЦД.

Із 2015 р. проводиться поздовжнє когортне інтервенційне нерандомізоване одноцентрове дослідження, критеріями включення в яке були вагітності у жінок із ЦД та ПД, яким було показане дострокове розродження. Преіндукція пологів виконується в Харківському регіональному перинатальному центрі Обласної клінічної лікарні. В дослідження було включено 120 вагітних, із них — 90 із ЦД (основна група) та 30 жінок, які не мали екстрагенітальної патології, з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). Усіх жінок було обстежено загальноприйнятими нормами під час вагітності згідно з наказом МОЗ України від 15.07.2011 [15] з урахуванням діагнозу ЦД. Застосовано ультразвукове дослідження з доплерометрією судин фетоплацентарного комплексу та вимірюванням шийки матки (ультразвуковий апарат HDI 4000 (Philips Ultrasound, USA), гормональне обстеження з визначенням рівнів гормонів (прогестерон, окситоцин, ПГ, E2) імуноферментним аналізом із використанням наборів «Вектор Бест», факторів ендотеліальної дисфункції (VEGF, ендотелін-1, eNOS) за допомогою наборів Biomedica (Німеч-

чина). Оцінювали стан шийки матки породіллі за шкалою Бішопа та перебіг пологів за показниками кардіотокографії (КТГ), визначали партограми, стан новонародженого за шкалою Апгар, масу новонародженого, глікометричний стан матері. Залежно від методу підготовки до пологів вагітних основної групи було розподілено на такі підгрупи: першу становили 30 жінок, яким для преіндукції пологів інтрацервікально вводили ПГЕ2 (динопростон); другу — 30 осіб, яким інтрацервікально вводили катетер Фолея; третю — 30 пацієнок, яким інтрацервікально вводили антипрогестероновий препарат (міфепристон). Статистичний аналіз був виконаний із використанням програми Statistica-6.0, значення  $p < 0,05$  вважалися значущими.

Середній вік пацієнок із ЦД становив  $31,4 \pm 3,7$  року, вагітних контрольної групи —  $25,3 \pm 5,2$  року.

Показаннями до преіндукції пологів у вагітних із ЦД були ПД (63,3% випадків), діабетична фетопатія (54,4%), затримка росту плода (36,7%), олігогідрамніон (27,8%), гестаційна гіпертензія (21,1%), преєклампсія (13,3%).

Результати гормонального обстеження жінок продемонстрували, що вміст прогестерону дорівнював  $393,5 \pm 41,8$  нг/мл у вагітних із ЦД, у контрольній групі —  $181,4 \pm 27,3$  нг/мл ( $p < 0,05$ ); ПГЕ2 —  $142,4 \pm 21,6$  та  $116,1 \pm 14,2$  нг/мл відповідно, окситоцину —  $76,2 \pm 9,4$  та  $121,8 \pm 13,5$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) відповідно. Таким чином, визначається високий рівень прогестерону у вагітних із ЦД при проведенні пологозбудження при майже нормальних показниках ПГЕ2 та відносній недостатності окситоцину, що вказує на можливість успішної патогенетичної преіндукції за допомогою антипрогестеронового препарату міфепристон.

Стан шийки матки за шкалою Бішопа варіював від 2 до 4 балів у вагітних із ЦД, що вказувало на її недостатню зрілість. У контрольній групі цей показник перебував у межах 6–8 балів. Вимірювання довжини шийки матки за допомогою ультразвукового дослідження продемонструвало майже однакові розміри у жінок в основній і контрольній групах —  $32,6 \pm 3,5$  та  $35,1 \pm 4,8$  мм відповідно.

Ураховуючи переважання ендотеліальної складової у розвитку ПД, ми вивчали роль VEGF, ендотеліну-1, eNOS у вагітних із ЦД для ранньої її діагностики. Отриманий результат VEGF мав статистично достовірну відмінність ( $68,5 \pm 3,1$  пг/мл) порівняно з аналогічними показниками у жінок із фізіологічним перебігом вагітності ( $119,6 \pm 5,2$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ). Крім того, виявлено достовірне зниження ендотеліну-1 у вагітних із ЦД ( $1,38 \pm 0,19$  пг/мл) порівняно з жінками контрольної групи ( $3,12 \pm 0,41$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ). Зафіксовано достовірне зниження показника eNOS при ЦД до  $65,4 \pm 3,1$  пг/мл, у контрольній групі —  $89,6 \pm 3,8$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Дані про ендотеліальні фактори у вагітних із ЦД свідчать про наявність у них виражених ендотеліальних порушень, що може бути використано для ранньої діагностики ПД у разі необхідності дострокового розродження.

Оцінка результатів доплерометричного дослідження фетоплацентарної гемодинаміки у жінок із ЦД дала змогу встановити такі порушення у фетоплацентарному комплексі. В артерії пуповини виявлене достовірне підвищення пульсового індексу (ПІ) в обстежених основної групи ( $1,18 \pm 0,06$ ) відносно цього показника у вагітних жінок з контрольної групи ( $0,82 \pm 0,07$ ) ( $p < 0,05$ ). При доплерометричному дослідженні кровотоку у середній мозковій артерії (СМА) було показано достовірне зниження ( $p < 0,05$ ) ПІ у вагітних пацієнток із ПД до  $1,35 \pm 0,12$  порівняно з контролем ( $1,85 \pm 0,16$ ). Статистично достовірний результат між жінками із ПД на тлі ЦД та вагітними з контрольної групи був виявлений і за показником систоло-діастолічного співвідношення ( $2,2 \pm 0,1$  проти  $3,6 \pm 0,3$ ).

Під час оцінювання показників ПІ при доплерометрії артерії пуповини, маткових артерій та метаболічного контролю маси тіла дитини при народженні у вагітних із ЦД було встановлено значну кореляцію між центилями ваги дитини при народженні та значеннями ПІ артерії пуповини ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,001$ ), але не з показниками ПІ маткової артерії. Материнський гліколізований гемоглобін у третьому триместрі також позитивно корелював із вагою дитини при народженні у жінок із ЦД ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,01$ ). Ультразвукове дослідження розмірів шийки матки продемонструвало такі результати преіндукції: у першій групі —  $25,3 \pm 3,6$  мм, у другій —  $22,4 \pm 2,8$  мм, у третій —  $18,7 \pm 1,9$  мм, що вказує на ефективність використання міфепристону для підготовки шийки матки до пологорозродження у вагітних із ЦД.

У жінок із контрольної групи всі вагітності закінчилися пологами у терміні 39–41 тиж, тоді як кількість передчасних пологів у вагітних із ПД на тлі ЦД сягала 30%. Термін пологів у жінок із ЦД дорівнював  $36,1 \pm 0,6$  тиж, у контролі —  $39,4 \pm 0,5$  тиж.

При аналізі перебігу пологів випадки аномалій пологової діяльності було зафіксовано у 22 (24,4%) вагітних із ЦД та ПД, слабкість пологової діяльності спостерігалася переважно у першому періоді пологів у 12 пацієнток основної групи та 10 — контрольної. Кількість випадків кесаревого розтину становила 35 (38,8%) та мала достовірну відмінність із групою контролю (ВР 5,62; 95% ДІ [1,39–22,75],  $p = 0,015$ ). Згідно з методами підготовки до пологів у першій підгрупі частота кесаревого розтину сягала 50,0% ( $n = 15$ ), у другій — 43,3% ( $n = 13$ ), у третій — 23,3% ( $n = 7$ ), що вказує на можливість антипрогестерону допомагати ефективній преіндукції пологів.

#### Список літератури

1. *Sugrue R., Zera C.* Pregestational Diabetes in Pregnancy // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2018. № 45 (2). P. 315–331. doi: 10.1016/j.ogc.2018.01.002. Review. PubMed PMID: 29747733
2. *Prendergast C.* Maternal phenotype: how do age, obesity and diabetes affect myometrial function? // *Curr.*

Щодо ускладнень під час пологів та в ранньому післяпологовому періоді, то випадки гострого дистресу плода було діагностовано у 45% пацієнток із ЦД та ПД. У немовлят жінок контрольної групи перинатальні ураження не діагностувалися. Оцінка за шкалою Апгар в контрольній групі дорівнювала  $8,8 \pm 0,5$  бала, в основній у новонароджених від жінок першої підгрупи —  $7,2 \pm 0,3$  бала, другої —  $6,9 \pm 0,4$  бала, третьої —  $8,3 \pm 0,5$  бала. Серед перинатальних ускладнень траплялися дистопія плечиків, зумовлена макросомією (23,3% випадків), гіпоглікемія (14,4%), жовтяниця (8,8%), респіраторний дистрес-синдром (5,5%), ураження центральної нервової системи (13,3%) переважно у дітей від вагітних із першої та другої підгруп. Отримані результати вказують на менш травматичний вплив використання антипрогестеронового препарату на стан плода.

При мікроскопічному дослідженні плаценти в амніохоріальному просторі у жінок контрольної групи виявляли зрілі проміжні та термінальні ворсини, поодинокі еритроцити в міжворсинчатому просторі. Вночі при ПД у вагітних із ЦД спостерігалися помірно виражений набряк, базофілія цитоплазми клітин амніотичного епітелію, дистрофічні зміни цитоплазми епітеліальних клітин із появою в ній ознак вакуолізації, некрозу у вигляді пікнозу, рексису і лізису ядер. У проміжних і термінальних ворсинах були ознаки заміщення сполучною тканиною з появою колагенових волокон на тлі нерівномірного повнокров'я судинного русла, що збігається з даними інших дослідників [16].

Таким чином, жінки з ЦД часто мають плацентарну недостатність та акушерські й неонатальні ускладнення в пологах, що може бути зумовлене порушеннями ендотеліальних факторів. Крім того, існуючі методи преіндукції пологів у вагітних із ЦД та ПД не завжди ефективні, тому оптимізація підготовки їх до розродження дасть змогу значно знизити перинатальну захворюваність та смертність.

На підставі результатів проведеного дослідження було зроблено такі висновки.

Необхідність у достроковому розродженні вагітних із ЦД зумовлена порушеннями стану матері та плода (ПД, діабетична фетопатія, дистрес), що потребує підготовки шийки матки та індукції пологової діяльності.

Найбільш ефективним методом преіндукції вагітних із ЦД виявився патогенетичний спосіб інтрацервікального введення антипрогестерону, який не мав негативного впливу на організм матері та дитини.

*Opin. Physiol.* 2020. № 13. P. 108–116. doi: 10.1016/j.cophys.2019.10.016

3. Ten Years of Optimizing Outcomes for Women With Type 1 and Type 2 Diabetes in Pregnancy—The Atlantic DIP Experience / L. A. Owens, A. M. Egan, L. Carmody, F. Dunne // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. № 101

- (4). P. 1598–1605. doi: 10.1210/jc.2015-3817. Epub 2016 Jan 28. PubMed PMID: 26820715
4. Maternal overweight and obesity and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes or type 2 diabetes / M. Persson, S. Snattingius, A. K. Wikström, S. Johansson // *Diabetologia*. 2016. № 59 (10). P. 2099–2105. doi: 10.1007/s00125-016-4035-z. Epub 2016 Jul 1. PubMed PMID: 27369871; PubMed Central PMCID: PMC5016540
  5. Ringholm L., Damm P., Mathiesen E. R. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. № 15 (7). P. 406–416. doi: 10.1038/s41574-019-0197-3. Review. PubMed PMID: 30948803
  6. The importance of declining insulin requirements during pregnancy in patients with pre-gestational gestational diabetes mellitus / M. Ram, L. Feinmesser, S. Shinar, S. Maslovitz // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017. № 215. P. 148–152. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.06.003. Epub 2017 Jun 3. PubMed PMID: 28628847
  7. FIGO Pregnancy and NCD Committee. The first-trimester of pregnancy – A window of opportunity for prediction and prevention of pregnancy complications and future life / L. C. Poon et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. Vol. 145. P. 20–30. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.002. Epub 2018 May 29. Review. PubMed PMID: 29852233
  8. Овчарук В. В. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та профілактики плацентарної дисфункції: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. Тернопіль, 2017. 213 с.
  9. Гончаренко Н. І. Особливості стану мікроциркуляції та ендотеліальної функції мікросудин у вагітних із гестаційним діабетом // *Перинатология и педиатрия*. 2015. № 4. С. 15–18.
  10. Рожкова О. В., Брусенцов И. Г. Возможности ультразвуковой диагностики диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2020. № 1. С. 32–37.
  11. Вплив цукрового діабету на перебіг вагітності, розродження та перинатальну смертність / Т. В. Авраменко та ін. // *Здоровье женщины*. 2016. № 4. С. 79–83. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh\\_2016\\_4\\_15](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_4_15)
  12. Сравнительный анализ способов подготовки шейки матки к родам и исход родов. Особенности применения мифепристона для подготовки шейки матки к родам / А. Д. Наумов, К. В. Подгурская, В. С. Кришталь, М. В. Косинец // *Молодой ученый*. 2016. № 10. С. 517–521.
  13. Ляличкина Н. А., Пешев Л. П. Эффективность подготовки шейки матки и индукции родов мифепристомом // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 6. С. 21–26.
  14. Effect of mifepristone in cervical ripening for induction of labour / R. Athawale, N. Acharya, S. Samal, C. Hariharan // *International J. of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2013. № 2 (1). P. 35–38.
  15. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».
  16. Mahmoud E. A., Al-Bakri N. A., Qasim B. J. Histopathological changes of placenta in pregnant women complicated with pregestational diabetes // *J. Pharm. Sci. Res.* 2018. № 10 (11). P. 2952–2959.

### ПЛАЦЕНТАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РОДОРАЗРЕШЕНИЮ

В. В. ЛАЗУРЕНКО, Д. Ю. ТЕРТЫШНИК, И. Б. БОРЗЕНКО, О. А. ЛЯЩЕНКО,  
О. Б. ОВЧАРЕНКО, М. О. МЕДВЕДЕВА

**Рассмотрено влияние антипрогестерона на созревание шейки матки и оптимизацию родоразрешения у беременных с плацентарной дисфункцией, обусловленной сахарным диабетом. Подчеркнута необходимость в досрочном родоразрешении таких беременных из-за угрозы нарушений состояния матери и плода. Наиболее эффективный метод преиндукции беременных с сахарным диабетом – патогенетический способ интрацервикального введения антипрогестерона, который не оказывает негативного влияния на организм матери и ребенка.**

*Ключевые слова: сахарный диабет, плацентарная дисфункция, беременные, антипрогестерон.*

### PLACENTAL DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH DIABETES. MODERN APPROACHES TO CHILDBIRTH

V. V. LAZURENKO, D. Yu. TERTYSHNYK, I. B. BORZENKO, O. A. LIASHCHENKO,  
O. B. OVCHARENKO, M. O. MEDVIEDIEVA

**The effect of antiprogesterone on cervical maturation and delivery optimization in pregnant women with placental dysfunction due to diabetes has been considered. The need for premature giving birth in such pregnant women due to the threat of maternal and fetal disorders has been emphasized. The most effective method of pre-induction of pregnant women with diabetes is a pathogenetic method of intracervical administration of antiprogesterone, which does not adversely affect the body of the mother and child.**

*Key words: diabetes mellitus, placental dysfunction, pregnant women, antiprogesterone.*

Надійшла 23.04.2020