ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Григорьянц Армен Александрович

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДИСКООРДИНАЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Специальность 14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Авруцкая В.В.
Научный консультант:
д.б.н. Крукиер И.И.

Ростов-на-Дону
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление **2**

Введение **4**

Глава I. Обзор литературы. Современные представления о ведении беременности и родов при сахарном диабете **13**

1.1. Роль сахарного диабета (гестационного и 1 типа) в исходе родов для матери и плода 13

1.2. Аномалии родовой деятельности и риски родоразрешения 20

1.3. Роль цитокинов в процессе регуляции родовой деятельности 24

1.4. Современные подходы к диагностике функционального состояния подсистемы «маточно-плацентарный комплекс» и подсистемы «плод» на различных этапах физиологической и осложненной беременности 27

Глава II. Материалы и методы исследования **32**

2.1. Дизайн исследования 32

2.2. Общая характеристика методов обследования 35

2.3. Диагностика нарушений углеводного обмена у беременных, включенных в проспективное исследование 36

2.4. Функциональные методы исследования 38

2.5. Биохимические методы исследования 38

2.6. Статистическая обработка данных 40

Глава Ш. Результаты собственных исследований **41**

3.1. Распространенность и заболеваемость сахарным диабетом в Ростовской области 41

3.2. Клиническая характеристика обследованных женщин 44

3.3. Биохимические методы исследования биоактивных регуляторов сократительной активности матки 55

3.4. Корреляционный анализ биоактивных регуляторов сократительной активности матки у женщин с физиологическим 65

родовым актом, у женщин с СД 1 типа и ГСД

3.5. Логист-регрессия и ROC-анализ 70

Глава IV. Оценка функционального состояния различных звеньев системы «мать-плацента-плод» у женщин с физиологической беременностью, сахарным диабетом 1 типа и развившимся во время беременности **75**

4.1. Показатели кислотно-щелочного состояния крови у беременных с сахарным диабетом и физиологическим течением беременности 75

4.2. Особенности маточно-плацентарно-плодового кровотока у женщин с различным течением беременности 78

4.3. Функциональные особенности кардиореспираторной системы плода у беременных обследуемых групп 80

4.4. Особенности маточной активности у беременных обследуемых групп 86

4.5. Особенности интеграции функциональных и биохимических процессов у беременных обследуемых групп 88

4.6. Сравнительная характеристика клинических особенностей течения родов у женщин исследуемых групп 93

Глава V. Обсуждение результатов исследования **99**

Заключение **109**

Выводы **111**

Практические рекомендации **113**

Список сокращений и условных обозначений **114**

Список литературы **115**

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одной из значимых проблем современного акушерства является нарушение процесса регуляции родовой деятельности и связанные с ней проявления в родах аномалии сократительной активности матки (АСАМ) [90; 104]. По данным различных авторов частота АСАМ составляет от 7 до 20% случаев. Чаще всего наблюдается слабость родовой деятельности, которая встречается в 10-12% случаев, в 1-3% от общего числа родов развивается дискоординированная родовая деятельность. Несмотря на огромные усилия, применяемые различные методы профилактики и лечения АСАМ проблема окончательно не решена [36]. В конечном итоге это приводит к увеличению числа оперативных родоразрешений, и как следствие – септических осложнений. Кроме того, гипоксические и ишемические состояния плода, возникающие при АСАМ приводят к увеличению перинатальной заболеваемости и смертности. В настоящее время не существует абсолютно эффективных и в тоже время не имеющих осложнений методов профилактики и лечения АСАМ [16].

Изучение процессов инициации, развития и регуляции родовой деятельности привело к появлению различных теорий. Так, наши многие отечественные авторы придерживаются классической точки зрения, сформировавшейся в 50-х годах XX столетия [126]. При развитии нормальной родовой деятельности, маточные сокращения запускает «водитель ритма» (пейсмейкер), который и задает ритм. В дальнейшем развитие идет по принципу тройного нисходящего градиента [9]. Для дальнейшего продолжения родовой деятельности необходима функциональная согласованность различных отделов миометрия и работа мышечных волокон, проходящая стадии контракции, ретракции и дистракции [94; 105].

Повреждения любого из механизмов регуляции родовой деятельности, имеющих многоуровневый характер, приводят к аномалиям родовой деятельности [36].

Эндокринная, нейрогуморальная и другие системы организма представляют очень сложный механизм регуляции сократительной функции матки. Изучение данных механизмов – это важная область акушерства и гинекологии. Такие патологические состояния, как прерывание беременности, преждевременные роды, АСАМ, открывают большие возможности в разработке профилактических мероприятий и могут быть перспективны в решении проблем регуляции родовой деятельности и в прогнозировании различных патологических состояний.

Существует множество теорий развития родового акта, из которых можно выделить следующие: окситоциновую, простагландиновую, теорию прогестеронового блока и теорию коммуникационных связей матери и плода [72; 136]. Известно, что беременность и сахарный диабет являются крайне неблагоприятным состоянием для здоровья матери и плода [62; 77; 142; 168; 174] Это вызывает тяжелые осложнения, угрожающие жизни женщины и новорожденного [1; 76; 163; 198].

При наблюдении за беременными с сахарным диабетом и решении вопроса о возможности вынашивания беременности необходимо учитывать степень его тяжести, наличие и выраженность сосудистых изменений в других органах (нарушение зрения, функции почек, сердечнососудистой системы, наличие неврологических изменений). Состояние компенсации сахарного диабета без сосудистых осложнений позволяет выносить и родить здорового ребенка у пациенток с сахарным диабетом.

Таким образом, следует отметить, что всё вышесказанное может влиять на морфофункциональное состояние плаценты, которая является основным участником всех процессов, происходящих в системе мать-плацента-плод [71; 93; 115; 184].

Одни авторы указывают на то, что у 30-33% у беременных с сахарным диабетом I типа было обнаружено усиление тяжести диабетической ретинопатии и нефропатии [133; 165], другие авторы, напротив, не обнаружили каких-либо изменений при данном осложнении на микрососуды [128].

Степень тяжести течения сахарного диабета 1 типа, длительность его течения, а также степень его компенсации, а, следовательно, наличие и выраженность сосудистых изменений в органах и системах материнского организма находится в прямой корреляции с осложнениями беременности, такими как преэклампсия (91,8% случаев), урогенитальные инфекции (38,8%) [15].

Многочисленные исследования, посвященные изучению маточно-плацентарно-плодового комплекса, доказывают тесную взаимосвязь между морфо-функциональными процессами и уровнем распространения кислорода в тканях организма матери [103]. Одним из тяжелых осложнений при декомпенсации сахарного диабета является нарушения кислотно-щелочного состояния – диабетический кетоацидоз.

Общеизвестным является факт способности кислорода связываться с эритроцитами и проникать в различные ткани организма, причем скорость диффузии кислорода в ткани зависит от концентрации углекислого газа [5; 20; 113]. Таким образом, как увеличение уровня углекислого газа в крови матери, так и его снижение, приводит к возникновению тканевой гипоксии, которые проявляются в значительных изменениях кровотока плода.

Таким образом, обосновано изучение показателей КЩС при определении особенностей функциональных и биохимических процессов в системе мать-плацента-плод при беременности у женщин с сахарным диабетом.

Широкое исследование цитокинов показало участие некоторых из них в инициации и развитии родовой деятельности [152; 161]. В этой

связи, интерлейкин 1β, фактор некроза опухоли α достаточно хорошо изучены [48, 49, 52, 53]. Однако, по-прежнему вызывает интерес роль такого пептидного гормона как окситоцин. Известно, что он выполняет различные функции, часть из них связана с родами и послеродовым периодом [106; 190]. Известно, что биосинтез окситоцина происходит в гипоталамусе, потом этот гормон транспортируется по гипоталамо-гипофизарному тракту в заднюю долю гипофиза и попадает в кровоток [106; 127]. Окситоцин имеет также отношение к регуляции поведенческой активности, связанной с беременностью, лактацией и синтезируется децидуальной тканью на поздних сроках гестации [127; 188]. В тканях матки и молочной железы обнаружены мембранные рецепторы окситоцина [164; 181].

Особое внимание ученых в последние годы устремлено к изучению релаксина. Считается, что он оказывает воздействие на хрящевую ткань и способствует лизису хряща лонного сочленения, а также и расслаблению связок малого таза. Некоторые исследователи называют его гормоном родов, так как он участвует в раскрытии шейки матки в родах [132; 139]. Однако представляет интерес изучение других эффектов релаксина, связанных с динамикой продукции, а также нарушениями его секреции в процессе родовой деятельности.

Степень научной разработанности темы

Одной из основных причин, вызывающих осложнения во время гестационного процесса и как следствие увеличивающие материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность, являются экстрагенитальные заболевания. Особое место занимают эндокринопатии [83]. Эти заболевания, в частности, обусловленные и сахарным диабетом, являются неблагоприятным состоянием для матери и плода [16; 24; 29].

В научных исследованиях в настоящее время активно обсуждается участие цитокинов в регуляции беременности и родов [98; 112].

Работы ряда авторов показали существенные изменения в крови беременных уровня ИЛ-1β, ТФР-β и ФНО-α в течение гестации [2] и во время родового акта [55].

Известно, что к сокращению матки приводят цитокины фетоплацентарного комплекса, которые запускают последовательные реакции. Так, это предположение подтверждается тем, что во время родового акта растет уровень цитокинов, которые стимулируют продукцию простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$. Известным является факт, что простагландины инициируют сократительную активность матки [149; 135; 175].

Некоторые цитокины, такие как ФНО-α, интерлейкин 1β участвуют в активации синтеза простагландинов в плодных оболочках, плаценте и матке [45; 57] и стимулируют восприимчивость окситоциновых рецепторов к указанным тканям [194].

Механизмы релаксации находятся в тесной взаимосвязи с сокращением миометрия. Во всех этих процессах, опосредованно контролируемых цитокинами, особая роль принадлежит не только окситоцину, но и релаксину, называемому в последнее время «гормоном родов» [14]. В настоящее время выделены клеточные рецепторы (LGR7 и LGR8) этого полипептида [196; 199].

Актуальность комплексного изучения модификации цитокинов и релаксантов и их влияние на нарушения родовой деятельности у женщин с СД 1 типа и с ГСД, а также при физиологически протекающей беременности и родах, определяет актуальность вышеизложенного.

Цель исследования: разработать новые методы прогнозирования аномалий родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом на основании изучения влияния цитокинов и релаксантов на сократительную активность матки.

Нами были поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Провести анализ распространенности и заболеваемости сахарным диабетом, проанализировать анамнестические данные и способы родоразрешения женщин сахарным диабетом 1 типа и гестационным сахарным диабетом.

2. Изучить содержание цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ТФР-β) и релаксантов (окситоцина и релаксина) в сыворотке крови у женщин с физиологическими родами, гестационным сахарным диабетом и сахарным диабетом 1 типа (накануне и после родов).

3. Провести оценку функционального состояния различных звеньев системы «мать-плацента-плод» у женщин с физиологической беременностью, сахарным диабетом 1 типа и развившимся во время беременности.

4. Изучить характер маточной активности в зависимости от уровня показателей изученных биохимических регуляторов.

5. На основании полученных данных разработать методы прогнозирования аномалий родовой деятельности у беременных с сахарным диабетом 1 типа и гестационным сахарным диабетом.

Научная новизна работы

Впервые:

- установлено, что у женщин с физиологическим течением беременности отмечается преимущественно правосторонний паттерн маточной активности, для которого характерен определённый баланс контрактильных биорегуляторов (цитокинов и релаксантов), проявляющийся в уменьшении накануне родов уровня ФНО-α, ИЛ-1β и ТФР-β на фоне повышения уровня релаксина и окситоцина.
- у женщин с диабетом, развившемся во время беременности, на фоне двусторонних маточных контракций, накануне родов выявлены однонаправленные с физиологическими родами изменения изученных цитокинов и релаксантов фетоплацентарного комплекса, которые являются

предикторами реакций, приводящих к сокращению матки, что свидетельствует об отсутствии риска развития аномалий родовой деятельности;

- у женщин с сахарным диабетом 1 типа на фоне достоверного увеличения ТФР-β, ФНО-α, ИЛ-1β и снижения продукции окситоцина и релаксина, происходит выраженное подавление механизмов, инициирующих маточную активность, что приводит к возникновению дискоординации родовой деятельности;
- у женщин с сахарным диабетом и отсутствием маточных контракций накануне родов и ухудшением показателей кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, проявляющимся патологическими паттернами на КТГ свидетельствует о дистрессе плода.

Практическая значимость

На основании проведённых исследований накануне родов (37 нед.) у женщин с сахарным диабетом 1 типа был установлен коэффициент соотношения ИЛ-1β/окситоцин, позволяющий при его значениях 4,1 и выше прогнозировать развитие аномалий родовой деятельности.

У женщин с диабетом, развившемся во время беременности (ГСД), выявленное снижение продукции окситоцина <0,54 пг/мл и/или релаксина <954,5 пг/мл (в 37 нед.) позволит прогнозировать риск развития аномалий родовой деятельности.

Положения, выносимые на защиту:

1. Определённый баланс биорегуляторов сократительной активности матки (цитокинов и релаксантов), проявляющийся в снижении накануне родов (37 нед.) уровня ТФР-β, ФНО-α и ИЛ-1β на фоне повышения релаксина и окситоцина, необходим для генерализации маточной активности при которой происходит повышение внутри

амниального давления, способствующего раскрытию шейки матки и развитию физиологической родовой деятельности.

2. В группе женщин с диабетом, развившемся во время беременности накануне родов (37 нед.) выявлены однонаправленные изменения в уровне ТФР-β, ФНО-α, ИЛ-1β окситоцина и релаксина с физиологическими родами.

3. У беременных с ГСД обнаруженное снижение продукции окситоцина и релаксина в 37 нед. беременности является предикторами развития аномалий родовой деятельности.

4. Накануне наступления родов (37 нед.) у женщин с сахарным диабетом 1 типа повышение ИЛ-1β (в 2,7 раза), а также снижение окситоцина (на 76%), приводит к развитию аномалии родовой деятельности.

5. Критерием выбора тактики ведения родов при сахарном диабете 1 типа и ГСД является определение в сыворотке крови накануне родов (37 нед.) уровня ИЛ-1β, окситоцина и релаксина в сочетании с показателями контрактильной активности матки.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности

Формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология», соответствуют научные положения диссертации. Пунктам 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии, соответствуют результаты проведенного исследования.

Основные положения диссертационной работы обсуждены и доложены:

22-25 сентября, 2015 (г. Москва), на XVI Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя»; в 2016 (г. Сочи), на XVI Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя»; в 2016 году на XVII Всероссийском научно-

образовательном Форуме Меди Экспо «Мать и Дитя»; в 2016 году (г. Москва) на X Юбилейном международном конгрессе по репродуктивной медицине; в 2017 году (г. Судак) на Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», представлены материалы диссертации.

Личный вклад автора

Участие автора в анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%, в сборе первичного материала – более 90%. Автором лично получены все представленные в работе научные положения. Самостоятельно автором осуществлялся отбор пациентов для исследования, тестирование, клиническое и инструментальное обследование женщин.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрялись в следующих отделениях: амбулаторно-поликлиническом отделении, патологии беременных, родильном отделении ФГБОУ ВО «РНИИАП» Министерства здравоохранения РФ, а также в родильном отделение МБУЗ Городская больница №5 Ростова-на-Дону.

Публикации

По теме диссертации получен 1 патент, опубликовано 16 научных работ, в том числе 12 статей в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК РФ. 75% составляет личный вклад автора в публикациях. 3,16 печатного листа составляет общий объем публикаций.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы, включающего 124 отечественных и 79 иностранных источников. Изложена на 138 страницах машинописного текста, работа иллюстрирована 26 рисунками и 33 таблицами.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

1.1. Роль сахарного диабета (гестационного и 1 типа) в исходе родов для матери и плода

Группой метаболических заболеваний, сопровождающихся повышением уровня глюкозы (гипергликемией), в результате которого нарушается секреция инсулина (его действия) или обоих факторов, называется сахарным диабетом – СД [23].

Таблица 1

Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999, с дополнениями)

Тип сахарного диабета	**Характеристика**
СД 1-го типа: – иммуноопосредованный; – идиопатический	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2-го типа	С преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным нарушением секреции инсулина
Другие специфические типы СД	– Генетические дефекты функции β-клеток. – Генетические дефекты действия инсулина. – Заболевания экзокринной части поджелудочной железы. – Эндокринопатии. – СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами. – Инфекции. – Необычные формы иммунологически опосредованного диабета. – Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД.
Гестационный СД	Гипергликемия, впервые выявленная во время беременности, но не соответствующая критериям «манифестного» СД, т.е. СД 1-го или 2-го типа.

Причины развития сахарного диабета довольно широки. В основном СД развивается в результате абсолютного дефицита инсулина (СД первого типа), либо за счет изменения восприимчивости рецепторов β-клеток поджелудочной железы к инсулину (СД второго типа) (American Diabetes Association, 2011).

Этиологическая классификация выделяет четыре основных класса СД (таблица 1).

Диабет, развившийся во время беременности или гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, в результате которого происходит повышением уровня глюкозы, впервые определенное во время беременности, но не соответствующее критериям манифестного СД [95].

Уровень глюкозы венозной крови натощак <5,1 ммоль/л и через 1 ч в ходе ПГТТ < 10,0 ммоль/л, а через 2 ч >7,8 ммоль/л (таблица 2).

Таблица 2

Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики гестационного сахарного диабета

Глюкоза венозной плазмы	**ммоль/л**	**мг/дл**
Критерии гестационного сахарного диабета при первичном обращении в перинатальный центр*, **		
Натощак	3,5-5,1, но <7,0	≥92, но <126
Критерии гестационного сахарного диабета по результатам перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы***		
Через 1ч	≥10,0	≥180
Через 2 ч	≥8,5	≥153

* – Исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме. Использование цельной капиллярной крови не рекомендуется.

** – На любом сроке беременности (достаточно одного аномального значения измерения уровня глюкозы венозной плазмы).

*** – По результатам ПГТТ 75 г глюкозы для установления диагноза ГСД достаточно хотя бы одного значения уровня глюкозы венозной плазмы из трех, которое было бы равным или выше порогового. Нагрузка глюкозой не проводится, при получении аномальных значений в исходном измерении; третье измерение не проводится, при получении аномальных значений во второй точке.

Диагностика нарушений углеводного обмена во время беременности осуществляется по принятой классификации в две фазы (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, 2010), что представлено на рисунке 1.

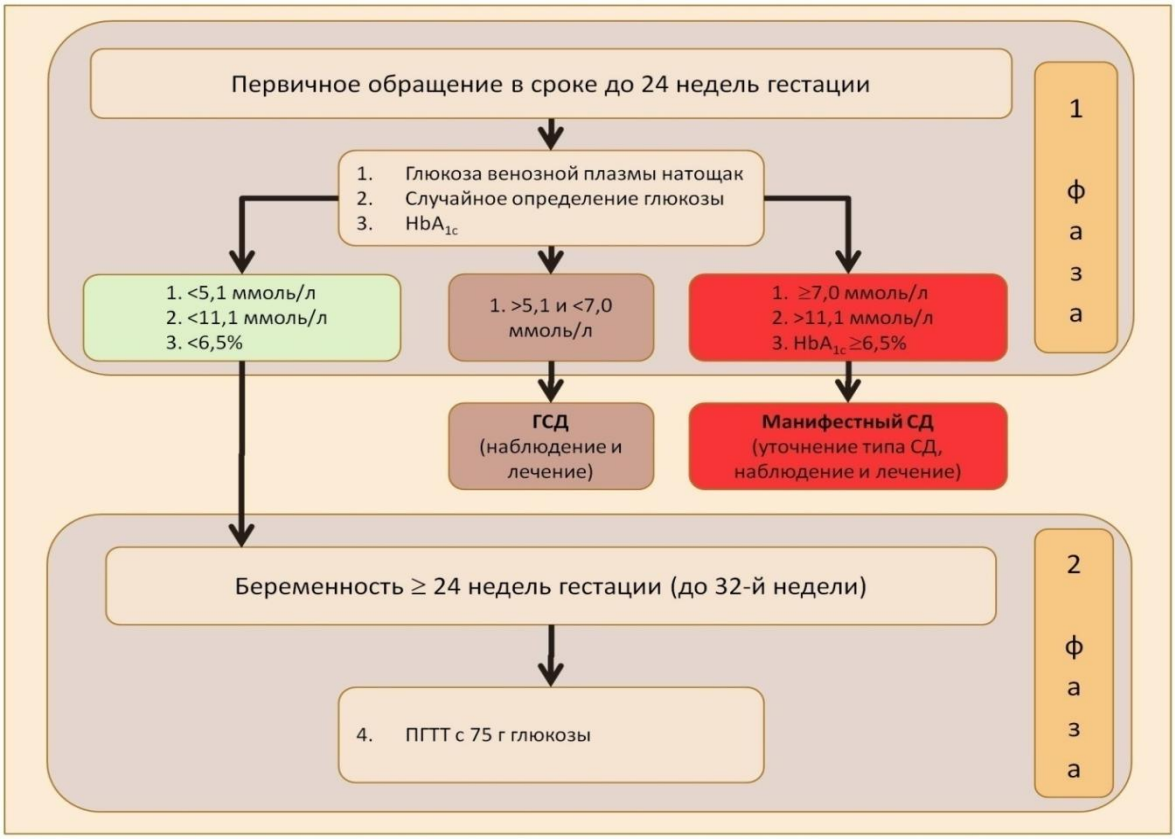


Рисунок 1. Диагностика нарушений углеводного обмена при беременности по International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, 2010.

ГСД – это важная проблема, с которой на междисциплинарном уровне часто встречаются как эндокринологи, так и акушеры-гинекологи, сталкивающиеся не только с различными нарушениями метаболизма у беременных, но и с резким ростом в популяции роста этого заболевания [8].

Общая частота осложнений беременности и заболеваемость новорожденных при ГСД не снижается ниже 80%, несмотря на достижения акушерской диабетологии.

Так при ГСД имеются такие осложнения со стороны плода: дистоция плечиков плода – 6,3%, нарушение мозгового кровообращения – 20%, паралич Эрба – 7,8%, тяжелая асфиксия – 5,3%, перелом ключицы у новорожденного наблюдался в 19%.

По данным ряда авторов, риск развития тяжелых акушерских осложнений, таких как: преэклампсия, многоводие, угроза прерывания беременности, достигает 93%, а угроза прерывания беременности варьирует от 25 до 60% случаев. При данном осложнении родов повышен и материнский травматизм: послеродовые кровотечения – в 11%, разрывы промежности – в 4%, разрывы влагалища встречаются в 19%, разрывы шейки матки – в 2% [60; 84].

В общей популяции разных стран частота ГСД варьирует от 1 до 20% (в среднем 7%). Так, у 20-50% женщин, перенесших ГСД, это заболевание возникает при последующей беременности, а у 25-75% – через 16-20 лет после родов развивается манифестный СД [60; 110; 155].

Клинические симптомы диабета появляются намного позже у большинства беременных, т.к. он нередко протекает без выраженной гипергликемии, что зачастую затрудняет постановку диагноза. Часто диагноз ГСД устанавливается ретроспективно (диабетическая фетопатия у новорожденного, по фенотипическим признакам) и оценивается только после родов.

В настоящее время среди всех беременных женщин является актуальным проведение скрининга на выявление ГСД, в результате которого (по результатам глюкозо-толерантного теста) этих женщин включают в группы риска по возникновению ГСД [8].

Следует отметить, что ранее используемые критерии диагностики ГСД требуют пересмотра. В результате кропотливой работы исследователей разных стран были разработаны положения, разработанные Международной ассоциацией IADPSG (г. Пасадена, США, 2008). К ним относятся следующие:

1. Для матери и плода ГСД представляет серьезную медико-социальную проблему, в связи с увеличением частоты нежелательных исходов беременности.

2. ГСД является фактором риска развития ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа и у матери, и у потомства в будущем.

3. Беременность сама по себе является значимым фактором риска нарушения углеводного обмена и данное состояние относится к физиологической инсулино-резистентности.

4. Понятия «СД», «манифестный (впервые выявленный) СД во время беременности» и непосредственно «ГСД» требуют четкой клинико-лабораторной дефиниции.

5. Во время беременности требуются единые стандарты лечения и диагностики углеводного обмена [22].

Таким образом, можно сделать вывод, что представленный алгоритм обследования и лечения женщин с ГСД будет способствовать снижению количества оперативных родов и родового травматизма новорожденных, а разработка оптимальной тактики родоразрешения позволит улучшить перинатальные исходы, снизить процент детей с макросомией и тяжелыми формами диабетической фетопатии [8].

Развившийся во время беременности ГСД может приводить к нарушению роста плода, что обусловливает повышенный риск развития метаболического синдрома у взрослых.

Известно, что рост и развитие плода осуществляет плацента, которая обеспечивает газообменную, трофическую, гормональную и другие функции [86].

В различных исследованиях при сахарном диабете беременных были выявлены изменения в плаценте. В данных исследованиях указано, что как в организме матери, так и плода к изменению концентрации цитокинов, факторов роста и гормонов приводит ГСД [150]. Установлено также, что

при гестационном сахарном диабете происходит гиперваскуляризация ворсин плаценты, увеличивается поверхность синцитиотрофобласта и увеличение диаметра сосудов, растущие сосуды являются неполноценными и возникает эндотелиальная дисфункция [87; 192].

Доказано, что при ГСД повышенный сахар крови у матери приводит к гиперинсулинемии, а также к увеличению продукции инсулиноподобного фактора роста (IGF) [186]. IGF является высокогомологичным полипептидом, имеющим сходство с проинсулином, который представляет собой два типа макромолекул – IGF-1 и IGF-2 и его действие опосредовано через специфический рецептор (IGF1R), который присутствует на поверхности многих клеток и тканей [44; 48; 170].

При сахарном диабете основной сосудистой патологией являются микроангиопатии, дегенеративно-дистрофическое поражений мелких сосудов, а также диабетическая макроангиопатия. К этому приводит в течение беременности изменение уровня сахара в крови, а также состояние свертывающей системы крови (гиперкоагуляция) [37].

Нарушение функции тромбоцитов у беременных с ГСД, связано, по-видимому, со снижением активности NO-синтазы и увеличением секреции пероксинитрита [75].

Развитие сосудистых расстройств (васкулопатий), механизм которых связан с взаимодействием активированных тромбоцитов с молекулами межклеточной адгезии (ICAM, VCAM, селектинами) является следствием повышенной активности тромбоцитов при ГСД.

Интересными являются данные [197], что при СД 1 типа повышается уровень фактора Виллебранда, а также увеличивается гиперактивация тромбоцитов.

Результатом гиперфибриногенемии при ГСД может быть увеличение уровня конечного продукта деградации фибрина Д-димера, что вносит дополнительный вклад в развитие тромбозов и нарушения реологических свойств крови.

Эндотелиальная дисфункция и генерализированный спазм сосудов, которые появляются в результате этих процессов, могут привести к преэклампсии и наступлении ПН, что требует антикоагулянтной терапии, а также коррекции уровня гликемии.

Одной из причин инвалидизации и смертности у больных СД является почечная недостаточность, которая развивается у 30-50%, а через 15 лет, достигает 80% [195].

В определении выбора метода родоразрешения реакцию всего организма на операционный стресс, возможную кровопотерю и послеоперационное состояние необходимо учитывать функциональное состояние сердечно-сосудистой системы [200]. Для этого у беременных с сахарным диабетом необходимо установить в динамике гестации особенности функционирования сердечно-сосудистой системы [123].

Метаболизм женщины во время гестации претерпевает значительные изменения и при помощи ряда приспособительных реакций происходит сохранение нормального функционирования органов и систем беременной. Изменение углеводного обмена является одним из важнейших звеньев в данной цепи.

Небольшое изменение чувствительности к инсулину и накопления запасов питательных веществ, можно рассматривать как результат начала беременности. За счет увеличения концентрации глюкозы и жирных кислот материнской крови и их доступности для развивающегося плода происходят все эти процессы [12; 28; 115; 155].

В большинстве случаев после завершения беременности толерантность к углеводам приходит в норму. В организме женщины происходят значительные нарушения различных сторон гомеостаза, и прежде всего углеводного обмена, когда беременность развивается на фоне уже имеющегося сахарного диабета 1 типа.

За последние годы при наблюдении беременных женщин в специализированных стационарах с сахарным диабетом как 1 типа, так и

гестационного, наметилась благоприятная тенденция течения и исхода беременности.

Благоприятному течению беременности и снижению риска осложнений гестации, таких как гестоз, невынашивание, преждевременные роды, способствует улучшение метаболического контроля у женщин с сахарным диабетом, во время беременности и с этапа планирования [16].

1.2. Аномалии родовой деятельности и риски родоразрешения

Нарушения сократительной активности матки приводят к аномалиям родовой деятельности, вследствие чего происходит патологическое течение родов и ухудшается прогноз для матери и плода.

Основной причиной аномалии родовой деятельности являются редкие, короткие, слабые схватки или потуги, а сильные, неравномерные, беспорядочные, спастические и резко болезненные схватки, вызывающие сильную родовую деятельность, относят к дискоординации родовой деятельности.

В различные периоды родов могут наблюдаться нарушения сократительной деятельности матки. Это состояние может сопровождаться замедленным раскрытием канала шейки матки, проблемами с динамикой продвижения головки или тазового конца по родовому пути, отделением плаценты.

Повышенная частота акушерского травматизма матери и плода связана с аномалией родовой деятельности и затяжным течением родов. Нарушения кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе являются следствием длительной и стремительной родовой деятельности. В результате чего снижается мышечный тонус матки, приводящий к гипоксии и/или асфиксии плода или новорожденного. На характере изменений схваток (частоты, длительности систолы и диастолы, силы, базального тонуса, внутриматочного давления и т.д.) основывается диагностика аномалий родовой деятельности.

Рассогласованность процессов динамики раскрытия шейки матки и скорости продвижения головки плода, возникающая во время родового акта, приводит к замедлению родовой деятельности.

Таким образом, разрывы шейки матки, травмы плода и новорожденного являются осложнениями асинхронной сократительной активности матки.

Можно выделить следующие причины аномалий родовой деятельности: а) различная патология со стороны материнского организма; б) патология со стороны плода и плаценты; в) механические препятствия, включающие крупные размеры плода, узкий таз, анатомическую ригидность шейки матки, т.д.; г) степень готовности организма матери и плода к родам; д) ятрогенные факторы (включающие чрезмерное и в некоторых случаях необоснованное применение родостимулирующих, спазмолитических и анальгезирующих средств).

Неполноценное питание матери во время беременности, приводящее к недостаточному потреблению белка, витаминов, микроэлементов, ненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, линолевой, линоленовой, из которых синтезируются простагландины) является немаловажным фактором.

Эти причины в дальнейшем вызывают такие нарушения, как снижение уровня эстрогенов, плотности специфических α- и β-адренорецепторов, приводящих к замедлению процессов подготовки шейки матки и нижнего ее сегмента к родам. Кроме того, во время беременности снижается и нарушается ритм выработки окситоцина, продукция простагландинов ($ПГЕ_2$ и $ПГF_{2а}$) и взаимодействие биохимических процессов в матке, приводящих к рассинхронизации САМ.

Интенсивность окислительно-восстановительных и метаболических процессов определяют энергетическое обеспечение матки и приводят к механической её работе. Формирование «водителя ритма» в матке,

определяет силу и эффективность схваток. Снижение уровня адреналина, норадреналина, ацетилхолина, окситоцина в крови роженицы приводит к слабости родовой деятельности и снижению тонуса ВНС.

У беременных, когда нарушается интенсивность, продолжительность и частота схваток, такое состояние называется слабостью родовой деятельности (СРД) [41].

Также было отмечено, что при слабости родовой деятельности, увеличивается содержания окситоциназы, лактатдегидрогеназы, холинэстеразы и других ферментов, которые расщепляют вещества, сокращающие матку, такие как окситоцин и ацетилхолин.

Преобладание адреналина, норадреналина, ацетилхолина, серотонина и гистамина, повышают содержание медиаторов ВНС, что вызывает истощение энергетических ресурсов матки и малую эффективность её сокращения.

Накопление недоокисленных продуктов при дискоординации родовой деятельности в матке, приводят к изменениям системы тканевого дыхания. Как указывалось выше, аэробный гликолиз заменяется анаэробным, возникает упорная слабость родовой деятельности.

К глубоким метаболическим нарушениям кровотока миометрия приводит возникающая дисфункция матки, сочетающаяся с разрушением образовавшихся α- и β-адренорецепторов.

Таким образом, длительная родостимуляция становится совершенно безуспешной при развитии столь упорной инертности матки.

Частота АРД, по данным ряда авторов, составляет 2-10% от общего числа родов [74], из них до 80% – это слабость родовой деятельности [107].

В настоящее время многочисленные исследования не позволили окончательно решить вопрос об этиологии и патогенезе СРД [73; 92].

В основе АРД по мнению ряда исследователей лежит несостоятельность сократительного аппарата матки [107]. Другие авторы

считают, что основной причиной развития АРД, может быть недостаточная активность адренергического механизма, за счет повышенной сократительной активности миоцитов под влиянием холинергических воздействий [120].

Главной задачей акушеров-гинекологов по профилактике АРД является оптимизация процесса родовспоможения, а также профилактика и эффективное лечение осложнений, возникающих в течение родов.

Следует отметить, что до сих пор не существует теории родового процесса, адекватной сегодняшним запросам современного акушерства [97].

Несмотря на наличие как медикаментозных, так и не медикаментозных методов терапии, для коррекции нарушений сократительной деятельности матки в родах частота аномалий родовой деятельности в настоящее время не имеет тенденции к снижению. Это обусловлено недостаточной изученностью патогенеза этих осложнений и отсутствием четких представлений о механизмах их возникновения.

Значительное возрастание родового травматизма матери и плода, частота кровотечений (в последовом и раннем послеродовом периодах), а также различные послеродовые осложнения характерны для данной акушерской патологии [42].

Среди показаний к экстренному абдоминальному родоразрешению удельный вес указанной патологии достигает 40% [43]. При этом при родах через естественные родовые пути, материнская смертность в 15 раз ниже, чем при оперативных родах [10]. Большое медицинское и социальное значение и определяется в данной работе.

На сегодняшний день является чрезвычайно актуальной разработка новых способов прогнозирования СРД, так как вопрос о профилактике СРД, а также прогнозирования его не нашли широкого применения в клинической практике, а также не привели к существенному снижению частоты указанной проблемы.

1.3. Роль цитокинов в процессе регуляции родовой деятельности

Регуляция цитокинов занимает важное место в механизмах спонтанного развития родовой деятельности [100; 176; 191], а также в возникновении нарушений в продукции факторов роста и системы эндотелиальных факторов [3; 36; 39].

На роль участников регуляции родовой деятельности могут претендовать интерлейкин-1β (ИЛ-1β), фактор некроза опухоли α (ФНО-α). Продукция простагландинов активизируется за счет указанных цитокинов в плодных оболочках, плаценте и матке [99; 158; 161].

Цитокинами контролируются процессы сокращения миометрия, которые взаимосвязаны с механизмами релаксации гладкомышечных клеток [138; 183]. Известно, что особая роль в этих процессах принадлежит оксиду азота [34; 68]. В его продукции большое значение имеет регуляция активности NO-синтазы [34; 166; 177]. Такие цитокины, как ТФР-β и интерлейкин-1β являются веществами, действующими противоположно на активность этого фермента [160; 203].

Существует большое количество теорий развития родовой деятельности. В результате новых экспериментально-клинических исследований и прогресса в акушерской науке, можно выделить такие как теория прогестеронового блока, простагландиновая и окситоциновая теории [72; 137].

Каждая из этих теорий имеет право на существование и аргументировано подтверждена. Большой интерес представляют работы Мелконовой К.Ю. и Орлова В.И. [70; 80] о роли плода в инициации родовой деятельности, в которых указано, что сокращение миометрия может быть в результате повышения продукции плодового миоглобина. Синтез последнего считается «сигналом опасности» и может привести к развитию родовой деятельности.

Роль проводящей системы, которая функционирует во время родов, хорошо известна. В работах Roomans G.M. [185] и Balducci J. et al. [129] указывается на то, что ионы кальция (Ca^{2+}), поступающие из внеклеточной среды в цитоплазму через открывшиеся Ca^{2+}-каналы, являются индукторами сокращения гладкомышечных клеток [124].

Развитие и поддержание родовых схваток, координация их деятельности, происходит через различные механизмы [32], роль которых на сегодняшний день неопределенна [40; 176]. Недостаточно выяснена и взаимосвязь между отдельными клеточно-молекулярными регуляторами сократительной активности матки до начала наступления родовой деятельности и в первом периоде родов.

До конца не изучен пептидный гормон окситоцин [105; 190], синтезирующийся в гипоталамусе, далее он транспортируются в заднюю долю гипофиза по гипоталамо-нейрогипофизарному тракту и потом попадает в кровоток [105; 127]. По некоторым данным, на поздних сроках беременности окситоцин также синтезируется децидуальной тканью [127]. В тканях матки и молочной железы найдены мембранные рецепторы окситоцина [105], количество которых снижается под влиянием прогестерона и возрастает под действием эстрогенов [105; 181].

Помимо сокращения гладкой мускулатуры матки, окситоцин, являющийся наиболее известным веществом, также ещё стимулирует рилизинг пролактина [61; 105].

При изучении родовой деятельности большое значение многие исследователи уделяют релаксину, имеющему специфические клеточные рецепторы (LGR7 и LGR8) [132; 196].

Участие цитокинов в регуляции беременности и родов обсуждается в публикациях последних лет. В тканях маточно-плацентарного комплекса и в наступлении родов выявлена связь между усилением продукции некоторых цитокинов [98; 111].

В связи со спонтанной родовой деятельностью, рядом авторов в литературе наиболее часто упоминаются провоспалительные цитокины: ИЛ-1β, ФНО-α и ТФР-β, уровень которых существенно изменяется в процессе родов, что приводит к сокращению матки [152; 161]. Подтверждением тому служит увеличение в родах уровня цитокинов, которые стимулируют продукцию простагландинов E_2 и $F_{2\alpha,}$ являются регуляторами сократительной активности матки и непосредственными индукторами [135; 149; 175].

Регуляторами метаболических процессов и медиаторами межклеточных коммуникаций являются противовоспалительные и провоспалительные цитокины.

В некоторых работах указывается на то, что увеличение секреции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1β, ФНО-α, связано с началом родов [63] и регулируется факторами, индуцирующими САМ.

Есть также указания на то, что синтез рецепторов окситоцина в миометрии усиливается под действием таких интерлейкинов, как ИЛ-1β и ИЛ-6, которые являются медиаторами стимуляции САМ, что трактуется, как нормальный физиологический процесс [4; 47]. Причиной раннего наступления родов может явиться недостаточный синтез противовоспалительных цитокинов, так как при этом отсутствует контроль за их продукцией [31; 122].

В настоящее время весьма актуальным является своевременное решение вопроса о методе родоразрешения беременных с СД. Изучение многофакторных механизмов, лежащих в основе молекулярной регуляции сократительной активности матки, и определило актуальность комплексного изучения различных биоактивных компонентов, участвующих в развитии АРД.

1.4. Современные подходы к диагностике функционального состояния подсистемы «маточно-плацентарный комплекс» и подсистемы «плод» на различных этапах физиологической и осложненной беременности

Основной целью наблюдения за состоянием плода в процессе гестации является предотвращение возможных осложнений, вызванных кислородной недостаточностью, степень выраженности которого может быть от начальной стадии, проявляющейся гипоксемией до развития гипоксии и метаболического ацидоза.

Уже в XIX веке акушеры в родах проводили фетальный мониторинг при помощи «акушерского стетоскопа» – специальной трубочки. В литературных источниках 1848 года описан метод определения сердечного ритма плода. Состояние внутриутробной гипоксии плода обусловлено изменением сердечного ритма, такое предположение было выдвинуто ученым Килианом. Единственным способом контроля за состоянием плода по его сердечному ритму с 1917 г.до середины 20 века был стетоскоп де Ли-Хиллиса (с широкой воронкой). В акушерской практике по мере развития технического прогресса появились новые, эффективные методы оценки за состоянием плода во время беременности и в родах. Основными требованиями к этим методам является их абсолютная безопасность, воспроизводимость и доступность. Непрямой мониторинг удовлетворяет всем этим требованиям.

Кардиомониторное наблюдение или кардиотокография (КТГ) является современным, высокоэффективным методом оценки состояния плода. Этот метод позволяет проводить динамическое наблюдение, прогнозировать течение беременности и родов, а также выбирать оптимальный способ родоразрешения [27; 58; 59].

Физиологическое течение беременности характеризуется наличием 4-5 и более акцелераций за получасовой интервал времени, могут наблюдаться спорадические акцелерации, которые связаны с чаще всего с

движениями плода. Отсутствие акцелераций, снижение их частоты и/или появление децелераций являются неблагоприятным прогностическим маркером [66; 88].

Проведение кардиотокографии в родах в настоящее время нашло широкое применение. Однако необходимо отметить, что имеются отличия антенатальной КТГ от оценки параметров кардиотокограммы в родах.

В первом периоде физиологически протекающих родов выраженных изменений со стороны сердечной деятельности плода не происходит: при головном предлежании базальный ритм составляет 120-160 ударов в минуту, при тазовом – от 125 до 170 ударов в минуту. При регистрации 4-5 акцелераций (с амплитудой 15-30 ударов в мин.) и продолжительностью (20 до 60 секунд), на кардиотокограмме подтверждается удовлетворительное состояние плода, что является хорошим прогностическим признаком. Появление ранних единичных децелераций с амплитудой до 30 ударов в минуту допустимо при нормальном течении родов [119].

При оценке кардиотокографии необходимо своевременно обращать внимание на снижение вариабельности базального ритма плода, появление брадикардии (100 ударов в минуту) или тахикардии (до 180 ударов в минуту), которые свидетельствуют о начальных признаках гипоксии плода. «Скачущий» (сальтаторный) ритм, как правило, не характерен для гипоксического состояния плода, а может указывать на сдавление пуповины. Появление длительных повторных ранних децелераций, вариабельных U- или W-образной формы децелераций с амплитудой до 65 ударов в минуту, также являются маркерами гипоксии плода [145; 151].

Прогрессирование гипоксии плода характеризуется сменой тахикардии брадикардией [91]. Появление брадикардии 100 ударов и менее, продолжающуюся более 5 мин, требует решения вопроса о срочном родоразрешении.

Снижение маточно-плацентарного кровотока приводит к нарушению в системе «мать-плацента-плод». Появление поздних децелераций на кардиотокограмме указывает на эти нарушения. Поздние децелерации с глубокой амплитудой (более 45 ударов в минуту) являются неблагоприятным прогностическим признаком.

Так одним из признаков гипоксии плода может быть монотонный ритм его сердечных сокращений, при котором отсутствуют как акцелерации, так и децелерации.

Мониторинг в родах необходим при показателях частоты базального ритма от 100 до 120 ударов в минуту или от 160 до 180 ударов в минуту и наличии ранних акцелераций, имеющих амплитуду до 30 ударов в минуту с целью своевременного выявления признаков гипоксии плода [114].

Прогрессирующее ухудшение данных кардиотокограммы: тахикардия более 180 ударов в минуту, брадикардия менее 100 ударов в минуту, сочетание нарушения ритма с «немым» типом вариабельности базального ритма; ранние децелерации с глубокой амплитудой (30-60 ударов в минуту); поздние децелерации с амплитудой 30 ударов в минуту и более; снижение амплитуды асциляций сердечного ритма (5 ударов в минуту и менее); требует своевременного принятия решения о срочном родоразрешении. Метод родоразрешения определяется акушерской ситуацией [38; 59; 180].

Показатель КТГ во втором периоде родов имеет свои особенности и зависит от положения плода.

Так при головном положении ЧСС в норме варьирует от 120 до 170 ударов в минуту, при тазовом – до 180 ударов в минуту.

Оценка внутриутробного состояния плода в антенатальном и интранатальном периоде проводится по состоянию реактивности его сердечно-сосудистой системы, которую можно исследовать с помощью кардиотокографии. Частота сердечных сокращений плода задается водителем ритма, однако работа сердца контролируется центральной и

периферической нервной системой плода. До 28 недель беременности не проводится регистрация и интерпретация частоты сердечных сокращений плода в виду незрелости мозговых структур, отвечающих за водитель ритма плода. Регуляция сердечной деятельности, которую осуществляет головной мозг, необходима для обеспечения насыщения кислородом жизненно важных органов, в первую очередь мозговых структур. При снижении уровня кислорода меняется характер импульсов к сердцу плода, что в свою очередь приводит к изменению частоты сердечных сокращений плода. При кардиотокографии происходит фиксация частоты сердечных сокращений.

Таким образом, комплексное обследование плода, включающее помимо кардиотокографии допплерографию сосудов плода, позволяет получить более объективные данные о внутриутробном состоянии плода.

Основным методом диагностики гипоксии плода является допплерометрическое ультразвуковое исследование кровотока в сосудах «маточно-плацентарно-плодового» комплекса, являющийся неинвазивным, созданным на эффекте Допплера [108; 109].

С помощью этого метода можно оценить индексы периферического сосудистого сопротивления, а также объем кровотока в сосудах пуповины, аорте, среднемозговой артерии плода [33; 35].

Однако на сегодняшний день не существует единой точки зрения на процессы физиологии развития плацентарного кровообращения и гемодинамики плода.

В отечественной и зарубежной литературе неоднозначно указаны сведения о комплексной оценке внутриутробного состояния плода. Наиболее важным является более глубокое изучение особенностей мозгового кровотока, как при физиологической, так и осложненной беременности. Необходимо определить диагностическую значимость нарушений фетального кровотока для оценки перинатального риска и прогноза состояния плода и новорожденного [6; 7].

При снижении компенсаторно-адаптационных резервов плода перед родами зависит исход беременности и родов. Основным механизмом, который защищает плод от гипоксического поражения, в первую очередь мозга, является централизация кровообращения [7; 27; 33].

Для оценки состояния плода в клинической практике акушерами наибольшее часто используется допплерометрическое исследование с качественным анализом кривых скоростей кровотока (КСК).

Значительно увеличивается при централизации плодового кровотока максимальная скорость в передней и средней мозговых артериях, артерии мозолистого тела [116; 117].

При постановке диагноза «ишемическое поражение мозга плода», требуется функциональная проба с задержкой дыхания матери в течение 1 минуты.

Это позволяет с максимальной долей вероятности оценить резервные возможности плода [78; 79]. Дилятация сосудов средней мозговой артерии плода свидетельствует о достаточном адаптационном резерве плода и возможности его перенести родовой стресс (адекватная проба). Отсутствие реакции сосудов СМА плода говорит об истощении собственных резервов (реакция неадекватная). Необходимо своевременное принятие решения о возможности пролонгирования беременности и способа родоразрешения [18; 19].

При спазме СМА в ответ на проведение пробы с задержкой дыхания матери необходимо тщательное мониторное наблюдение за состоянием плода во время беременности и в родах.

Функциональная проба с задержкой дыхания основана на реакции фетального кровотока. Этот метод позволяет с высокой степенью достоверности оценить адаптационно-компенсаторные возможности плода, может использоваться в качестве скрининга, прост в исполнении и интерпретации, помогает в выборе тактики ведения беременности и родов.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе клинических и научных подразделений ФГБОУ «Ростовский Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава РФ с 2014 по 2017 гг. согласно государственному заданию, утвержденному планом МЗ РФ (2010-2016 гг.), выполнялась диссертационная работа.

При распределении беременных по группам использовались критерии регламентируемые приказом МЗ РФ №572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) исследования» и клиническими рекомендациями «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» от 17 декабря 2013 года,

Отбор пациенток для проспективного исследования осуществлялся на базе консультативной поликлиник РНИИАП, госпитализация во время гестации и родоразрешение также происходило в отделениях института. Все пациенты обязательно состояли на диспансерном учете в женской консультации по месту жительства. Обследование, наблюдение и, при необходимости, лечение приводилось строго по регламентируюшим документам Министерства Здравоохранения РФ.

Всеми участниками обследования было подписано «информированное согласие», одобренное Этическим комитетом Ростовского НИИ акушерства и педиатрии (протокол №25/2 от 27 октября 2013 г.), указывающее на то, что пациентки добровольно принимают участие в данном обследовании.

2.1. Дизайн исследования

Для выполнения поставленных задач были выполнены ретроспективные обсервационные и проспективные исследования.

На первом этапе проведен ретроспективный анализ распространенности и заболеваемости жителей Ростовской области, а также динамика заболеваемости сахарным диабетом беременных женщин (рисунок 2).

На втором этапе из 7412 женщин, рожавших в Ростовском НИИ акушерства и педиатрии с 2014 по 2017 годы, методом простой рандомизации было отобрано 1600 пациенток. Проведено обсервационное исследование с составлением электронных статистических карт. Пациенты распределены по группам. Первую группу составили 433 (26,9%) беременные с физиологическим течением гестационного периода и родов; вторую – 545 (34,1%) беременные с раннее существовавшим инсулинзависимым сахарным диабетом – (МКБ – О.24.0); третью – 622 (38,8%) с сахарным диабетом, возникшим во время беременности – (МКБ – О.24.4).

Следующий этап включал изучение содержания уровня интерлейкинов и релаксантов в крови беременных женщин в сроке 37 недель беременности и после родов, оценку функционального состояния различных звеньев системы «мать-плацента-плод» у женщин с физиологической беременностью, сахарным диабетом 1 типа и развившимся во время беременности.

На четвертом этапе для оценки наличия взаимосвязей между сократительной активности матки и изученными биорегуляторами проведена статистическая обработка, разработан метод прогнозирования аномалий родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом на основании изучения влияния цитокинов и релаксантов на сократительную активность матки.

На завершающем этапе, в соответствии с поставленными задачами, проведено сравнительное изучение частоты акушерских осложнений в родах с применением предложенного алгоритма прогноза развития аномалии родовой деятельности и без его использования.

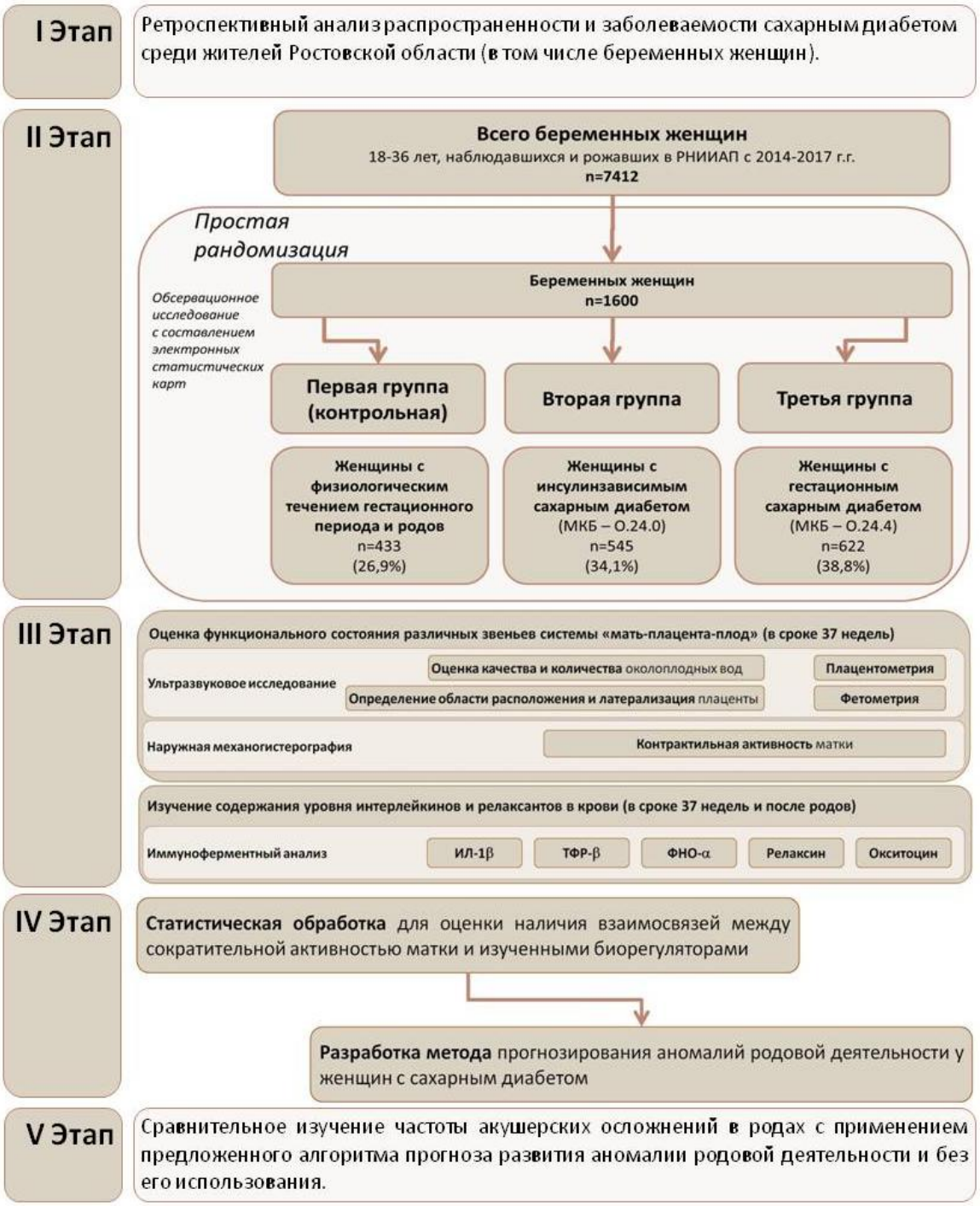


Рисунок 2. Дизайн исследования

Критериями включения были обозначены следующие условия; первобеременные первородящие женщины с физиологическим течением беременности, женщины, у которых во время беременности развился сахарный диабет (ГСД), а также беременные с существующим до беременности СД 1 типа в стадии компенсации. У всех исследуемых была одноплодная беременность, наступившая без применения

вспомогательных репродуктивных технологий. Беременные с сахарным диабетом 1 типа проходили прегравидарную подготовку, включавшую консультацию эндокринолога.

Критериями исключения были: женщины с декомпенсированными формами эндокринной и экстрагенитальной патологией, беременные с плодами, имеющими наследственные и хромосомные отклонения, беременные, после программы ВРТ и женщины, отказавшиеся принять участие в данном исследовании. Беременные с выявленным во время гестации манифестным СД.

2.2. Общая характеристика методов обследования

Все необходимые и регламентируемые приказом МЗ РФ №572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» исследования, проводились по месту жительства.

Объективный осмотр включал в себя характер оволосения, оценку молочных желез, состояние кожных покровов и слизистых оболочек, показателей АД и температуры тела, измерение окружности живота и высоты стояния дна матки. Акушерско-гинекологический статус включал в себя наружное и бимануальное исследование. Было определено состояние шейки матки, количество и характер выделений, расположение плода и предлежащей его части, а также размера и тонуса матки.

При определении срока беременности проведено УЗИ в 11-14 недель, установлена дата последней менструации и первого шевеления плода.

Группы пациентов формировалась на базе амбулаторно-поликлинического отделения РНИИАП, где все женщины были проконсультированы терапевтом, эндокринологом и при необходимости

другими смежными специалистами. Они также проходили клинико-лабораторное и функциональное обследование.

2.3. Диагностика нарушений углеводного обмена у беременных, включенных в проспективное исследование

Все женщины с СД 1 типа проходили предгравидарную подготовку. Их консультировали акушер-гинеколог и эндокринолог.

По плану этим женщинам назначались как минимум 3 госпитализации. Первая госпитализация (в 12 недель) была нацелена на решение вопроса о целесообазности пролонгирования настоящей беременности и коррекции инсулинотерапии.

Следующая (вторая) госпитализация проходила во втором триместре (24-28 недель). Также решался вопрос о возможности вынашивания беременности, при необходимости коррекция терапии и выявление ранних осложнений гестации.

Третья госпитализация (в 36-37 недель) проходила, когда женщины госпитализировались в отделение патологии беременных для динамического наблюдения и подготовки к родам.

Диагностика нарушений углеводного обмена при СД развившимся во время беременности (ГСД) проводилась в 2 этапа на основании клинических рекомендаций «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение».

На первом этапе (при первичном обращении к врачу в сроке до 24 недель гестации) проводилось исследование сахара крови натощак, а также в течение дня и уровня гликолизированного гемоглобина. Все исследования проходили вне зависимости от приема пищи. Тощаковое исследование предполагало предварительное голодание не менее 8 часов и не более 14 часов. Данные показатели оценивались фотометрическим методом с применением набора «Глюкоза» (Biosystems, Испания).

Оценка результата: если уровень глюкозы натощак превышал показатель 5,1 ммоль/л и содержание гликолизированного гемоглобина более 6,5%, то выставлялся диагноз ГСД.

Второй этап проводился на 24 неделе беременности всем женщинам, у которых не было выявлено нарушений углеводного обмена на ранних сроках. На фоне обычного питания, после 8-14 часов воздержания от пищи определялся уровень глюкозы в венозной крови натощак, при его нормальных значениях беременной проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с нагрузкой в 75 г глюкозы. Поливитамины, препараты железа, глюкокортикоиды и другие средства, влияющие на уровень глюкозы крови были отменены за 3 дня до и в день проведения ПГТТ.

При уровне глюкозы в венозной крови более 10 ммоль/л через один час после нагрузки и через два часа (если содержание повышалось более чем 8,8 ммоль/л), был поставлен диагноз гестационный сахарный диабет. Если же были получены аномальные значения глюкозы в исходном измерении, нагрузка глюкозой не назначалась.

При установлении диагноза ГСД осуществлялся контроль за уровнем гликемии (самоконтроль с помощью портативных глюкометров), кетонурии, уровня АД, массы тела беременной, шевелением плода и динамический ультразвуковой контроль за темпами роста плода и признаками диабетической фетопатии плода. При невозможности с помощью диетотерапии стабилизировать уровень гликемии у беременной пациентку консультировали с врачом эндокринологом для назначения инсулинотерапии.

При превышении пороговых значений сахара крови натощак у беременной >7 ммоль/л, гликолизированного гемоглобина >6,5% и глюкозы крови вне зависимости от времени суток и приема пищи, при наличии симптомов гипергликемии (>11,1 ммоль/л) пациентка

направлялась на консультацию к эндокринологу для подтверждения (или исключения) диагноза манифестный, т.е. впервые выявленный СД.

2.4. Функциональные методы исследования

Комплексная оценка состояния функциональной системы «мать-плацента-плод» (МПП)

При ультразвуковом исследовании проводилось определение области расположения плаценты и ее латерализации, оценки качества и количества околоплодных вод, плацентография и фетометрия. При допплерометрии исследовали кривые скоростей кровотока в маточных артериях, в сосудах пуповины, СМА (средне-мозговой артерии) плода. Исследование проводилось по методике М.В. Медведева, 1999 г. Все определения осуществляли на УЗ-приборе «Siemens Sonoline G 50» (Германия).

Кардиотоко- и механогистерография (кардиотокография – КТГ)

С использованием двух кардиотокографов «Сономед-200» (Россия) осуществлялась кардиотокография, с помощью которой регистрировалась контрактильная активность матки (КАМ) в правых и левых отделах передней брюшной стенки. Состояние кардиореспираторной системы плода и его функциональная оценка, проводилась с использованием фетального кардиомонитора Oxford Sonicaid Team Duo (США) и анализатора Humalyzer 2000 human (Германия).

2.5. Биохимические методы исследования

Лабораторные исследования, которые были запланированы в данном исследовании, проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБОУ «РНИИАП» МЗ РФ.

Материалом исследования служила сыворотка крови, взятая в 37 недель беременности. В качестве контроля использовалась сыворотка

крови соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности.

У беременной женщины в утренние часы с 8-00 до 9-00 натощак проводился забор венозной крови из локтевой вены. Далее она подвергалась центрифугированию15 минут, и полученная сыворотка крови пускалась на анализ.

Определение содержания цитокинов в сыворотке крови: ТФР-β, ФНО-α

Во взятых образцах венозной крови и далее при соблюдении холодового режима, определяли с помощью иммуноферментного анализа уровень цитокинов.

Иммуноферментные наборы (Cytimmunesystems, USA) использовали для определения ФНО-α. Интра- и интер- коэффициенты вариации измеренных уровней составили 7,7% и 6,54% и свидетельствовали о высокой воспроизводимости методов.

Иммуноферментными наборами «R&Dsystems», USA, определяли содержание ТФР-β. Вариации внутри серии – 8,3% и 10,8% соответственно.

Определение содержания интерлейкинов (ИЛ-1β)

Используя тест-системы фирмы «Cytimmune», USA, определяли содержание ИЛ-1β. Интра- и интер- коэффициенты вариации измеренных уровней составили – 5,6% и 7,8%. С помощью двойных антител, используя методом «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, измеряли содержание интерлейкинов.

Определение содержания релаксина и окситоцина

Для исследования уровня релаксина и окситоцина в сыворотке крови использовали наборы фирмы BIOSOURCE (USA). Реакция проводилась путем иммуноферментного анализа без экстракции образцов. Все

полученные данные для более удобного подсчета и идентичности были переведены из нг/мл в диапазон измерения пг/мл.

Все анализы проведены на многофункциональном счетчике для иммуноферментных исследований, с программным обеспечением Victor (Finnland).

Количество и структура проведенных исследований представлены в таблице 3. Анамнестические данные физиологического профиля беременных, обследуемых групп, вносились в карту амбулаторного пациента и/или историю болезни стационарного больного.

Таблица3

Виды, количество обследованных и число исследований

Вид исследования	**Количество обследованных**	**Число исследований**
Сбор анамнеза	1600	1600
Ультразвуковая фетометрия	612	612
Ультразвуковая допплерометрия	612	1224
Механогистерография	612	1224
Наружная кардиотокография	612	256
Показатели углеводного обмена	1600	1992

2.6. Статистическая обработка данных

Процедура статистической обработки полученных данных предусматривала несколько этапов. Статистическай анализ данных осуществлялся с использованием пакета прикладных программ Statistica (версия 6.0. фирмы StatSoft. Inc), и Excel 2010.

При статистической обоснованности различия исследуемых групп применялся параметрический критерий Стьюдента (при нормальном распределении по Хи-квадрату). Данные представлены в виде среднего арифметического (M) ± стандартная ошибка среднего арифметического (m). Максимально допустимым уровнем ошибки первого рода был принят

за 5% (p=0,05). Если используемые экспериментальные данные имели распределение, отличное от нормального, то применялись непараметрические методы анализа (использовался критерий Манна-Уитни).

Для оценки наличия взаимосвязей отдельных факторов проводился корреляционный анализ. Использовались для этого методы Пирсона и Спирмена, рассчитывался коэффициент ранговой корреляции (r). Для оценки диагностической значимости исследуемых показателей применялся ROC-анализ.

ГЛАВА Ш. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Распространенность и заболеваемость сахарным диабетом в Ростовской области

Для реализации цели и выполнения задач нами были изучены медико-демографические показатели распространенности и заболеваемости сахарным диабетом. Источником информации служили статистические материалы «Медицинского информационно-аналитического центра». На основании аналитических исследований составлены эпидемиологические карты по учитываемым показателям.

При анализе заболеваемости СД с периода 2014 по 2018 гг. выявлена устойчивая тенденция к увеличению уровня заболеваемости по Российской Федерации (рисунок 3).

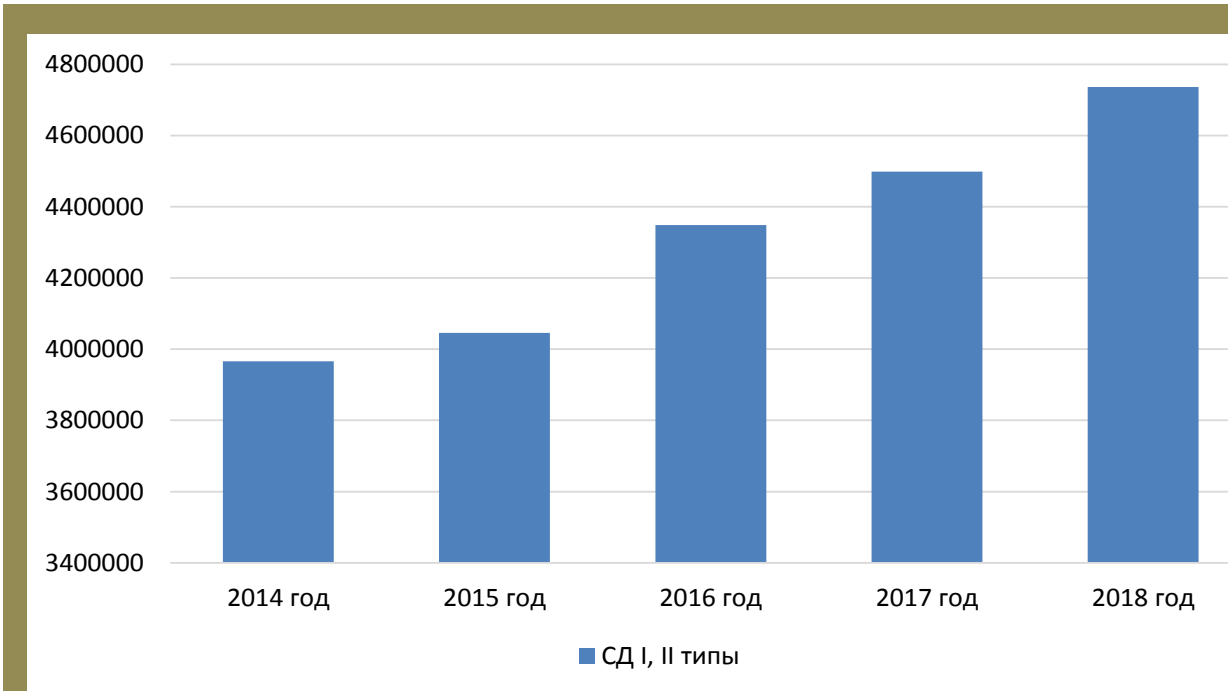


Рисунок 3. Распространенность СД I и II типов за период с 2014г. по 2018 г. по РФ

За 5 лет рост заболеваемости всеми формами сахарного диабета среди населения страны увеличился на 19,4%.

Нами была изучена распространенность сахарного диабета за последние 5 лет у жителей Ростовской области (рисунок 4).

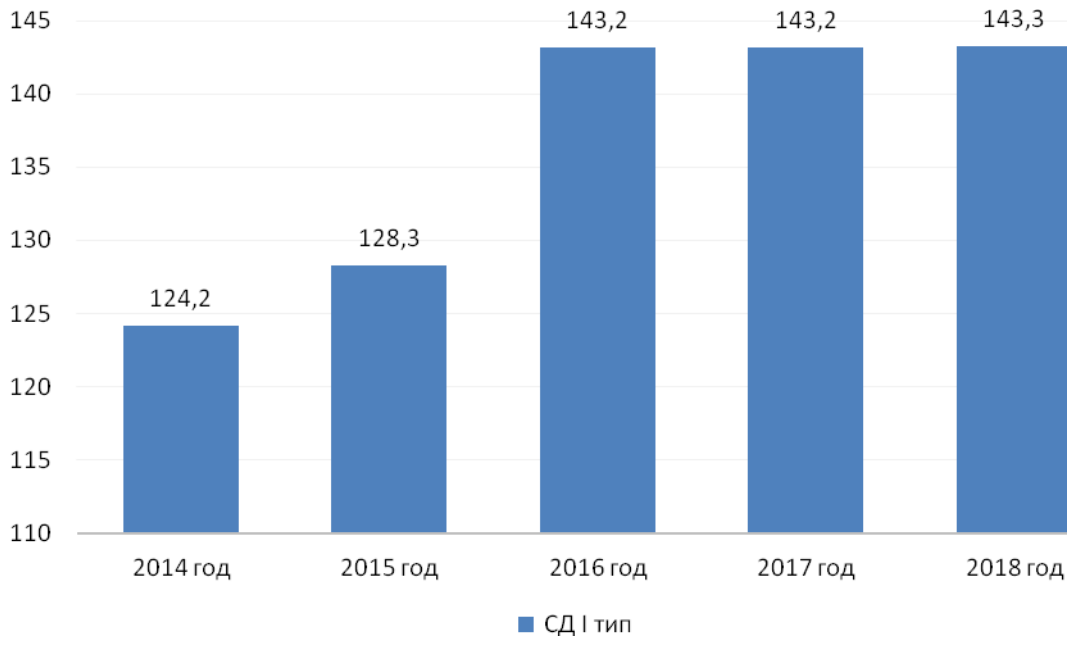


Рисунок 4. Распространенность СД I типа по Ростовской области за период с 2014г. по 2018г. на 100 тыс. населения

Последние 3 года характеризуются стабильностью распространенности сахарного диабете 1 типа по Ростовской области, что, по-видимому, связано с внедрением новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения данного заболевания.

Нами была изучена динамика заболеваемости сахарным диабетом 1типа (рисунок 5). Выявлено постоянное увеличение уровня заболеваемости среди населения Ростовской области.

Так, количество людей с диагнозом «сахарный диабет» в Ростовской области за 2018 год выросло на 35,3% – до 16,1 тыс. человек. При этом по количеству больных на 100 тыс. человек Ростовская область находится на втором месте по стране. Так из 100 тыс. населения в донском регионе 381,7 человек больны сахарным диабетом.

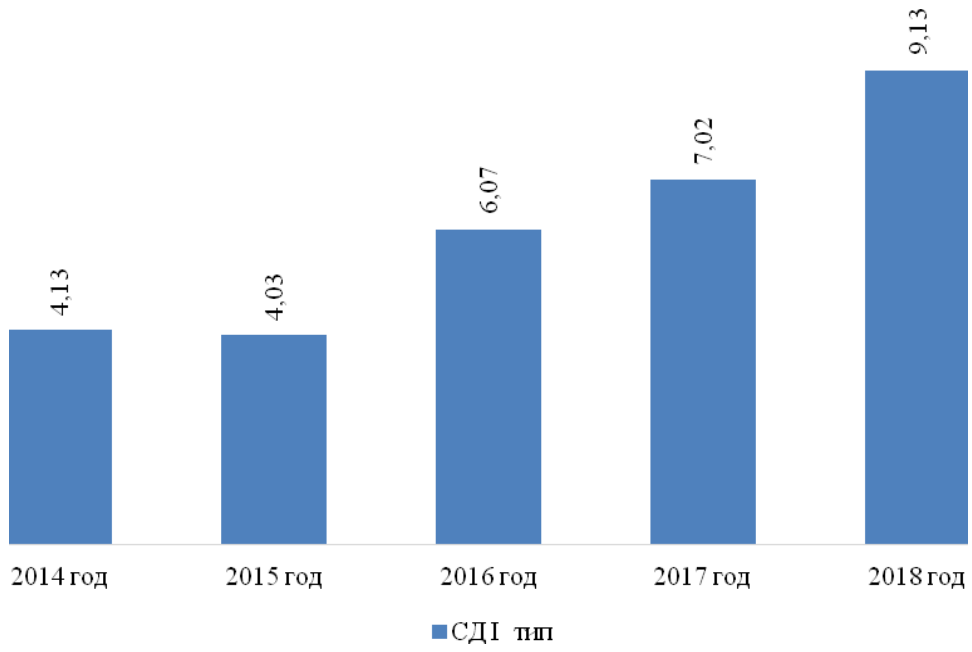


Рисунок 5. Заболеваемость СД I типа по Ростовской области за период с 2014г. по 2018г. на 100 тыс. населения.

Нами была изучена заболеваемость сахарным диабетом беременных женщин Ростовской области по годам (таблица 4).

Таблица 4

Заболеваемость беременных женщин

(в % к числу закончивших беременность)*

Год	**2005**	**2010**	**2015**	**2016**	**2017**
Заболеваемость(%)	0,19	0,27	0,82	0,91	1,13

***** Таблица представляет описательную статистику

За последние 10-12 лет рост заболеваемости сахарным диабетом беременных женщин увеличился в 6 раз. За последние годы (2015-2017) прирост составил 31%.

Следует отметить, что в родильном отделении Ростовского НИИ акушерства и педиатрии направляются все беременные Ростовской области с сахарным диабетом развившемся до и во время беременности.

3.2. Клиническая характеристика обследованных женщин

С 2014-2017 гг. в родильном отделении РНИИАП МЗ РФ было принято 7412 родов (таблица 5).

Таблица 5

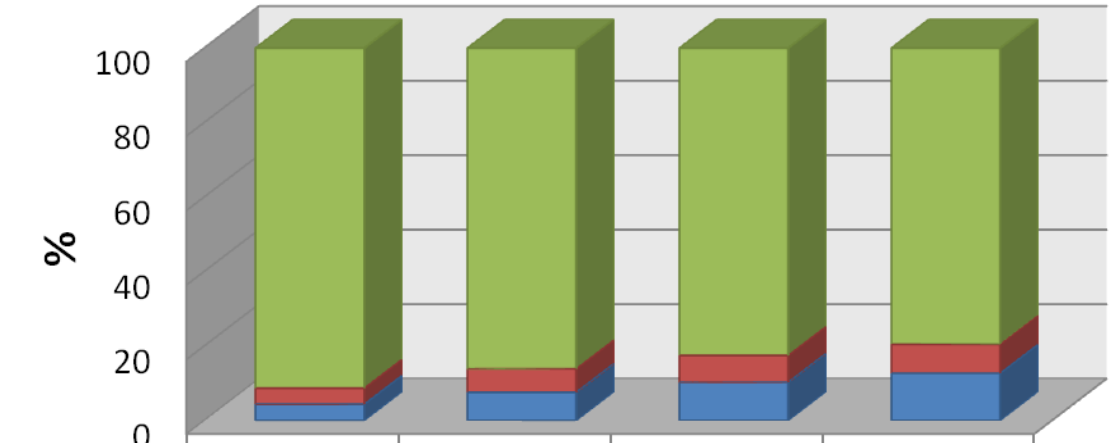
Общее количество родов за 2014-2017 годы и число беременных женщин с сахарным диабетом

2014 год			**2015 год**			**2016 год**			**2017 год**		
Роды	ГСД	СД	Роды	ГСД	СД	Роды	ГСД	СД	Роды	ГСД	СД
1907	84	82	1741	132	109	1912	197	138	1852	217	144

Примечание: ***** Таблица представляет описательную статистику
ГСД – гестационный сахарный диабет
СД – сахарный диабет 1 типа

Нами выявлено увеличение числа родов в родильном отделении НИИАП беременных женщин с сахарным диабетом с 8,7% – в 2014 году до 19,5% – в 2017 году. Рост числа беременных с гестационным с ГСД за 4 года составил 2,9 раза, с СД 1 типа в 1,8 раза (рисунок 6). Этот факт связан

с ростом заболеваемости сахарным диабетом в целом по Ростовской области. Обращает внимание рост заболеваемости, в том числе женщин с сахарным диабетом, развившимся при беременности. Данный факт является важным для практического врача в связи с необходимостью раннего выявления данного заболевания, которое способствует снижению осложнений беременности, родов и новорожденного.



	2014 год	2015 год	2016 год	2017 год
Норма	91,3	86,1	82,5	79,5
СД 1 тип	4,3	6,3	7,2	7,8
ГСД	4,4	7,6	10,3	12,7

Рисунок 6. Удельный вес (%) беременных с СД в родильном отделении НИИАП

После проведения процесса рандомизации в обследование вошло 1600 беременных женщин в возрасте 18-42 лет. Период наблюдения составил 4 года (2014-2017 гг.) Все они проходили обследование в амбулаторно-консультативном отделении Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Минздрава Российской Федерации. Проведено обсервационное исследование с составлением электронных статистических карт.

Особый интерес представляли возраст, наличие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, менструальная функция, наличие метаболических нарушений (ИМТ), паритет беременности и родов,

особенности течения беременности, родов и послеродового периода, состояние новорожденных. Пациенты распределены по группам. Первую группу составили 433 (26,9%) беременные с физиологическим течением гестационного периода и родов; вторую – 545 (34,1%) беременные с раннее существовавшим инсулинзависимым сахарным диабетом – (МКБ – О.24.0); третью – 622 (38,8%) с сахарным диабетом, возникшим во время беременности – (МКБ – О.24.4) (рисунок 7).

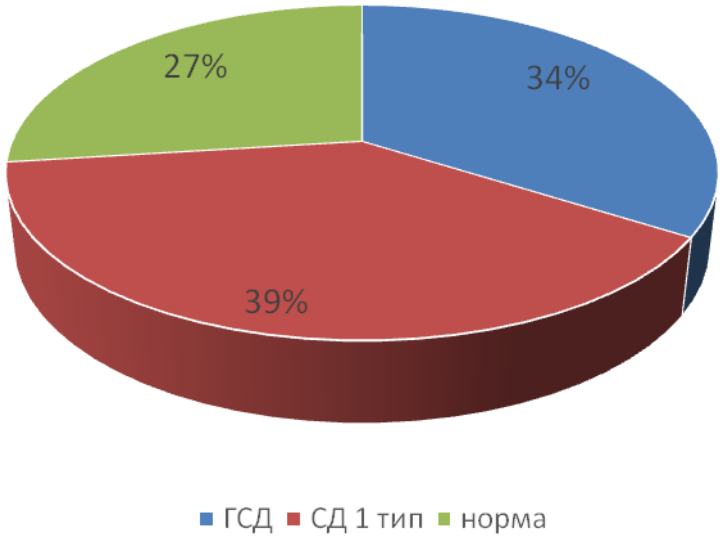


Рисунок 7. Распределение беременных по группам

Средний возраст беременных в группах составил 18,0±4,0; 23±4,0; 28±4,0; 33±4,0 (таблица 6).

Таблица 6

Возрастной состав беременных обследованных групп

Возраст, лет	I группа (контрольная) n=433		II группа (СД 1 типа) n=545		III группа (ГСД) n=622		Всего n=1600	
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%
18-22	**26**	6,0	**65**	12,0	**51**	8,2	**142**	8,9
23-27	**229**	52,9	**253**	46,5	**279**	44,8	**761**	47,6
28-32	**76**	17,6	**88**	16,2	**102**	16,4	**266**	16,6
33-36	**92**	19,2	**127**	23,3*	**172**	27,7*	**431**	24,4
37-42	**10**	4,3	12	2,2	18	2,9*	40	2,5*

Примечания: * – статистическая значимость относительно контрольных величин ($p<0,05$)

В основном были представлены беременные женщины в возрасте 23-27 лет (47,6%).

По нашему мнению, это связано с увеличением возраста первородящих женщин, который составил в настоящее время в среднем 28-29 лет. Это возрастное распределение прослеживается и внутри групп. Так, процент женщин в возрасте 23-27 лет в I группе составил – 52,9%, во II группе – 46,5%, в III группе – 44,8%. В возрастном диапазоне 33-42 года беременных с сахарным диабетом 1 типа и ГСД было достоверно ниже в сравнении с группой контроля.

Состояние и функция репродуктивной системы оценивались по времени наступления менархе, регулярности и длительности менструальной функции, времени наступления беременности после начала регулярной половой жизни, длительности бесплодия (при его наличии) перед наступлением беременности, проводимом лечении. Время наступления менархе, а также количество дней менструации, представлены в таблицах.

У обследованных женщин в контрольной группе средний возраст менархе составлял 11-14 лет (57,4%). В основных группах женщин менархе наступало в 15 лет и старше: в группе с СД 1 типа – в 53,4% и в группе с ГСД – в 21,0% (таблица 7).

Таблица 7

Время наступления менархе у женщин обследованных групп

Возраст, лет	I группа (контрольная) n=433		II группа (СД 1 типа) n=545		III группа (ГСД) n=622		Всего n=1600	
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%
до 11 лет	**60**	13,9	**51**	9,3	**74**	11,9	**185**	11,6
11-14 лет	**299**	69,0	**203**	37,2	**417**	67,0	**919**	57,4
15 лет и старше	**74**	17,0	**291**	53,4*	**131**	21,0*	**496**	31,0

Примечания: * – статистическая значимость относительно контрольных величин ($p<0,05$)

Отмечается более позднее наступление менархе у беременных с СД 1

типа (в 3,1 раза чаще в сравнении с группой контроля), что связано с наличием основного заболевания.

В 64,1% длительность менструального цикла составила 27-29 дней и была установлена у подавляющего числа женщин. Так в I группе длительность менструального цикла составила 28±1,2; во 2 группе – 29±1,2; в группе контроля – 27±1,1 день. Достоверно более длительный менструальный цикл имели с СД 1 типа. У обследуемых, включенных в группу контроля длительность цикла не превышала 35 дней (таблица 8).

Таблица 8

Длительность менструального цикла у женщин обследованных групп

Количество дней	I группа (контрольная) n=433		II группа (СД 1 типа) n=545		III группа (ГСД) n=622		Всего n=1600	
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%
21-23	**17**	4	**30**	5,5	**31**	5	**90**	5,6
24-26	**65**	15	**64**	11,7	**131***	21	**165**	10,3
27-30	**303**	70	**258**	47,3	**355**	57	**1026**	64,1
31-35	**48**	11	**90**	16,5*	**68**	11	**218**	13,6
>35	**0**	0	**103**	19,0*	**37**	6*	**101**	6,3

Примечания: * – статистическая значимость относительно контрольных величин ($p<0,05$)

В 55,6 % женщин обследуемых групп длительность кровотечения составила 3-5 дней. В первой группе это составило 4,1±1,1; во второй группе – 4,6±1,6 и в группе контроля – 4,3±1,8 дня. У пациенток 2 и 3 группы в 34,8% и 36,7% случаев соответственно длительность менструации превышала 5 дней (таблица 9).

Таблица 9

Продолжительность менструации у женщин обследованных групп

Количество дней	I группа (контрольная) n=433	II группа (СД 1 типа) n=545	III группа (ГСД) n=622	Всего n=1600

	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%
Менее 3	**64**	14,7	**63**	11,6	**76**	12.2	**203**	12,7
3-5	**280**	64,7	**292**	53,6	**318**	51,2	**890**	55,6
Более 5	**89**	20,5	**190**	34,8*	**228**	36,7*	**507**	31,7

Примечания: * – статистическая значимость относительно контрольных величин ($p<0,05$)

При обработке анамнестических данным было выявлено, что у большинства женщин произошло спонтанное наступление беременности. Так, в контрольной группе у 98% (424) женщин, в группе с ГСД у 94% (512), в группе с СД 1 типа у 86% (535). В группе контроля 2% (9) женщин потребовалось проведение лапароскопии. В группе с ГСД лечение было направлено на снижение массы тела и лечение инсулинорезистентности. В группе с СД 1 типа – компенсация уровня гликемии, нормализация массы тела под контролем врача эндокринолога. Стаж СД 1 типа у женщин этой группы был 3-10 лет.

Структура гинекологических заболеваний у обследованных нами беременных женщин представлена в таблице 10.

В обследуемых группах, при анализе структуры гинекологической заболеваемости, хронические воспалительные заболевания органов малого таза стоят на первом месте – 61,8%. Доброкачественные образования матки и придатков на втором месте – 14,2%. В выборке отсутствуют (0%) пациентки с врожденными пороками развития наружных половых органов и органов малого таза, поскольку они были исключены из исследования. В 7,3% наблюдений, встречались дисплазии шейки матки. Нарушение менструального цикла достоверно чаще встречались у пациенток с СД 1 типа – 35,0% и ГСД 18,0% соответственно. У женщин второй группы это связано с основным заболеванием, тогда как у женщин 3 группы с наличием избыточной массы тела, инсулинорезистентностью до

наступления гестации. Гинекологическая заболеваемость женщин не имела статистических различий в представленных группах.

Таблица 10

Перенесенные гинекологические заболевания у женщин обследованных групп

Заболевания	I группа (контрольная) n=433		II группа (СД 1 типа) n=545		III группа (ГСД) n=622		Всего n=1600	
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%
Нарушения менструального цикла	**38**	8,8	**191**	35,0*	**112**	18,0*	**341**	21,3
ВЗОМТ	**255**	58,8	**377**	69,2*	**357**	57,4	**989**	61,8
Доброкачественные опухоли матки и придатков	**51**	11,7	**63**	11,6	**114**	18,3*	**228**	14,2
Наружный генитальный эндометриоз	**25**	5,8	**38**	6,9*	**63**	10,2*	**126**	7,8
Дисплазия шейки матки	**64**	14,7	**16**	2,9	**38**	6,1	**118**	7,3

Примечания: * – статистическая значимость относительно контрольных величин ($p<0,05$)

Полученные данные не противоречат данным общероссийской структуры гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста [102].

Анализ экстрагенитальной патологии выявил достоверное увеличение заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, заболеваний крови, и сердечнососудистой системы у женщин с сахарным диабетом 1 типа в сравнении с контрольной группой на 14%, 25,3%, 4,1% и 8,3% соответственно. Обращает внимание, что у этих беременных отмечается заболевания органов зрения и нервной системы в 39,5% и 32,6% соответственно.

У беременных с гестационным сахарным диабетом анализ экстрагенитальной патологии выявил увеличение заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, системы крови в сравнении с контрольной группой на 21,0% случаев, на 6,5%, на 4,5%, соответственно (таблица 11).

Таблица 11

Перенесенные соматические заболевания у женщин обследованных групп

Заболевания	I группа (контрольная) n=433		II группа (СД 1 типа) n=545		III группа (ГСД) n=622	
	абс., n	%	абс., n	%	абс., n	%
Сердечнососудистой системы	**38**	8,7	**93**	17,0*	63	10,2*
Органов дыхания	**38**	8,7	51	9,3*	50	8,1
Желудочно-кишечного тракта	**148**	34,1	262	48,1*	343	55,1*
Мочевыделительной системы	**25**	5,7	169	31*	76	12,2*
Системы крови	**25**	5,7	52	9,6*	63	10,2*
Органы зрения	**59**	13,6	215	39,5*	93	15*
Нервная система	**13**	3	178	32,6*	44	7*

Примечания: * – статистическая значимость относительно контрольных величин ($p<0,05$)

Данные о детородной функции представлены в таблице 12. Обращает внимание, что во всех клинических группах первобеременные женщины составили менее половины.

Таблица 12

Паритет беременностей у пациенток клинических групп

n=1600	Первобеременные		Повторнобеременные	
	n	% от группы	n	% от группы
I группа (контрольная) n=433	204	47,1	229	52,9

II группа (СД 1 типа) n=545	196	36,0*	349	44,0*
III группа (ГСД) n=622	212	34,1*	410	65,9

Примечания: * – статистическая значимость относительно контрольных величин, (p<0,05)

В контрольной группе повторнобеременных первородящих было 11,8% (51) женщин, тогда как в группе с СД 1 типа – 31,0% (169) женщин, а с ГСД – 28,9% (180) женщин. Среднее число прерываний беременности в группе контроля достоверно ниже (p<0,05) в сравнении с группой с СД 1 типа и группой ГСД (1,2±0,3, 2,8±0,4, 2,7±0,2 соответственно). При рассмотрении причин прерывания беременности в группе контроля первое место занимает «желание женщины прервать беременность» – 96,1%, в группе с СД 1 типа и ГСД больше половины прерывания беременности в результате самопроизвольного аборта и/или неразвивающейся беременности – 60,4% и 65,6% соответственно.

Первородящие женщины составили основную часть беременных: контрольная группа 58,9%, группа с СД 1 типа – 67%, группа с ГСД – 63%. Незначительное число женщин, рожавших 2 раза и более, во всех группах (не более 5,1%). В группе с СД 1 типа достоверно ниже число женщин, рожавших 2 и более раз (таблица 13). Это подтверждает тенденцию в целом по стране. Коэффициент воспроизводства составил в первой группе 1,44, в группе с СД 1 типа – 1,36, в группе с ГСД – 1,41. Достоверных отличий в группах не было выявлено.

Таблица 13

Характеристика детородной функции пациенток клинических групп

n=1600	**нерожавшие**		**1 роды**		**2 родов и более**	
	n	% от группы	n	% от группы	n	% от группы

I группа (контрольная) n=433	255	58,9	156	36,0	22	5,1
II группа (СД 1 типа) n=545	365	67,0	164	30,1	16	2,9*
III группа (ГСД) n=622	392	63,0	205	33,0	25	4,0

Примечания: * – статистическая значимость относительно контрольных величин ($p<0,05$)

Таким образом, обследуемые группы были сопоставимы по возрасту, соматическому и гинекологическому статусу.

Для дальнейшего исследования нами были отобраны первобеременные первородящие женщины. При анализе течения беременности выявлено, что повышенный уровень глюкозы (более 5,0 ммоль/л) был обнаружен только у 7,0% (43) беременных при постановке на учет в женской консультации. Остальные беременные были направлены в консультативную поликлинику НИИАП после получения результатов ГТТ в 24-28 недель беременности. Необходимо отметить, что более половины из них имели повышенную массу тела при наступлении беременности (ИМТ более 30) и/или патологическую прибавку в весе. В группе беременных с ГСД более половины женщин 64,2% (136) находилось на диетотерапии, тогда как 35,8% (76) нуждалось в коррекции инсулином.

Стаж СД 1 типа у женщин этой группы был 3-10 лет. Беременность у большинства из них 167 (85,2%) наступила на фоне компенсации сахарного диабета, уровень гликолизированного гемоглобина был менее 7,0%. Каждая женщина проводила самоконтроль глюкозы ежедневно. По данным авторов [16] у этих женщин редко беременность осложнялась преэклампсией. В нашем исследовании преэклампсия наблюдалась в 15,5% случаев.

Тяжесть её находилась в прямой зависимости от выраженности микрососудистых осложнений, что составило у женщин с сахарным диабетом: диабетическая ретинопатия непролиферативная у 17 (39,5%), диабетическая дистальная сенсорно-моторная нейропатия (доклиническая стадия) у 14 (32,6%). Основная терапия инсулином проводилась на фоне диеты. Дозы инсулина титровались на основании дневника самоконтроля каждые 2-3 недели согласно клиническим рекомендациям. Доза инсулина в группе не превышала 20 ед. Структура осложнений гестационного процесса представлена в таблице 14.

Таблица 14

Структура осложнений беременности у пациенток клинических групп

Осложнения	I группа (контрольная) n=204		II группа (СД 1 типа) n=196		III группа (ГСД) n=212	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Рвота беременных	**23**	11,4	**32**	16,1*	**38**	17,8
Угроза прерывания беременности						
1 триместр	**20**	9,6	**57**	29,0*	**51**	23,9*
11 триместр	**8**	4,0	**18**	9,0*	**40**	19,0*
ИЦН	**8**	3,8	**7**	3,4	**14**	6,7*
Многоводие	**3**	1,5	**35**	18,0*	**28**	13*
Маловодие	**8**	3,9	**9**	4,4*	**9**	4,3*
Анемия	**16**	8,0	**51**	26,0*	**23**	11,0*
Гестационный пиелонефрит	**16**	7,9	**77**	39,5*	**20**	9,3*
ФПН	**20**	9,6	**67**	34,0*	**45**	21,0*
Вызванные беременностью отеки и протеинурия	**9**	4,6	**71**	36,0*	**38**	18,0*
Преэклампсия (средней тяжести)	**6**	2,9	**30**	15,5*	**8**	3,6

Примечания: * – статистическая значимость относительно контрольных величин ($p<0,05$)

В структуре осложнений гестационного процесса очевидным является фактор наличия сахарного диабета. На первый план выходят фетоплацентарные нарушения, многоводие и преэклампсия.

3.3 Биохимические методы исследования биоактивных регуляторов сократительной активности матки

Показано, что цитокины принимают активное участие в регуляции беременности и родов [30; 50; 56; 81; 82].

В ответ на различные факторы низкомолекулярные индуцибельные белки продуцируются клетками и образуют единую структурно-функциональную систему, в которой регулируется действие отдельных ее составляющих [47; 86].

Известно, что регуляция цитокинов может осуществляться различными органами и тканями, к которым относится и плацента – орган, появляющийся во время беременности и отвечающий за нормальное течение беременности и внутриутробное развитие плода [85].

В это время большое значение приобретает модификация продукции цитокинов [54; 193].

К числу наиболее важных цитокинов, которые синтезирует плацента, значатся такие как, ФНО-α и ИЛ-1β. Известно, что ФНО-α, в свою очередь, индуцирует синтез ИЛ-1β [46; 143].

Кроме вышеперечисленных цитокинов огромная роль в процессе органогенеза принадлежит ТФР-β, участвующего в раннем эмбриогенезе. В некоторых работах указывается на то, что ТФР-β, выделенный из плаценты, регулирует пролиферацию и инвазию цитотрофобласта [64; 80].

Целью данного раздела работы явилось изучение продукции факторов клеточной регуляции, влияющих на сократительную активность матки. Изучение этих факторов проводилось в сыворотке крови до наступления родов и после их окончания у женщин с физиологической беременностью и осложненной гестационным диабетом и сахарным диабетом I типа. Для развития родового акта при физиологической беременности необходим оптимальный уровень биоактивных регуляторов сократительной активности матки.

Таблица 15

Содержание факторов клеточной регуляции (пг/мл) в сыворотке крови женщин при физиологических родах (M±m)

Показатели	До родов	После родов
ФНО-α n=16	1,99±0,25	**3,92±0,54***
ИЛ-1β n =16	0,54±0,10	**1,53±0,10***
ТФР-β n =16	200,49±20,66	**319,78±32,69***
Релаксин n =16	**730,20±86,01***	571,85±74,68
Окситоцин n =16	**0,37±0,09***	0,28±0,07

Примечания: здесь и в других табл. жирным шрифтом выделены достоверные отличия (p<0,05)

* – до родов и после окончания родов

Результаты наших исследований показали (таблица 15, рисунки 8, 9), что при физиологических родах наблюдаются значительные изменения в уровне ИЛ-1β. По сравнению с данными до родов, содержание ИЛ-1β после родов увеличено в 2,8 раза (p<0,001), очевидно, что такой высокий уровень данного интерлейкина, мог явиться пусковым механизмом в процессе инициации родов [158; 161]. Высокий уровень после родов обнаружен и для ФНО-α, он был увеличен в 2 раза (p<0,001).

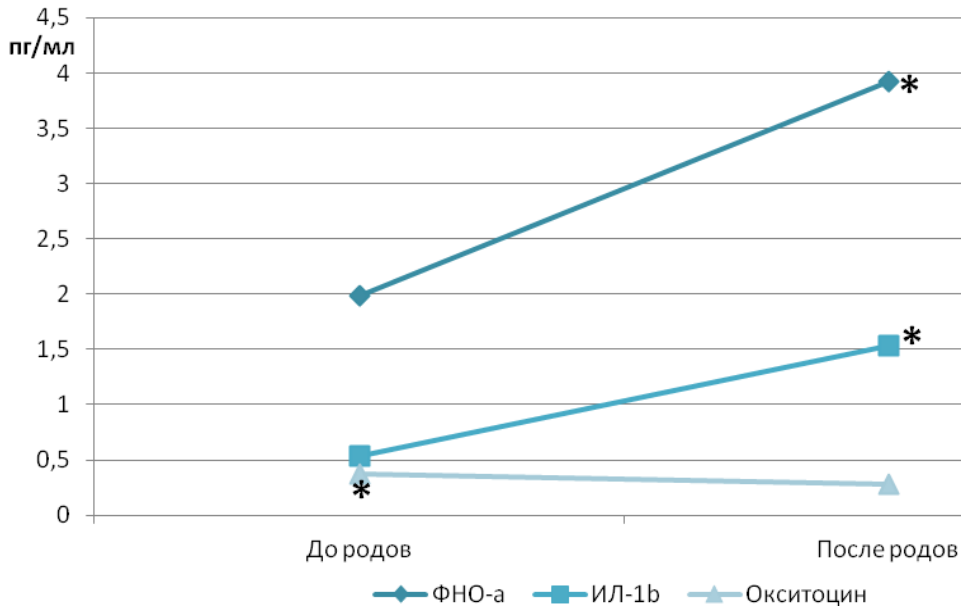


Рисунок 8. Изменение уровня биоактивных веществ в сыворотке крови женщин при физиологических родах

Очевидно, что повышение уровня ФНО-α в 2 раза, может привести и к увеличению концентрации внутриклеточного кальция, вызывающего маточные сокращения по определенному пути [124]. В данном случае, вызванные им сокращения, могут вызвать дискоординацию родовой деятельности.

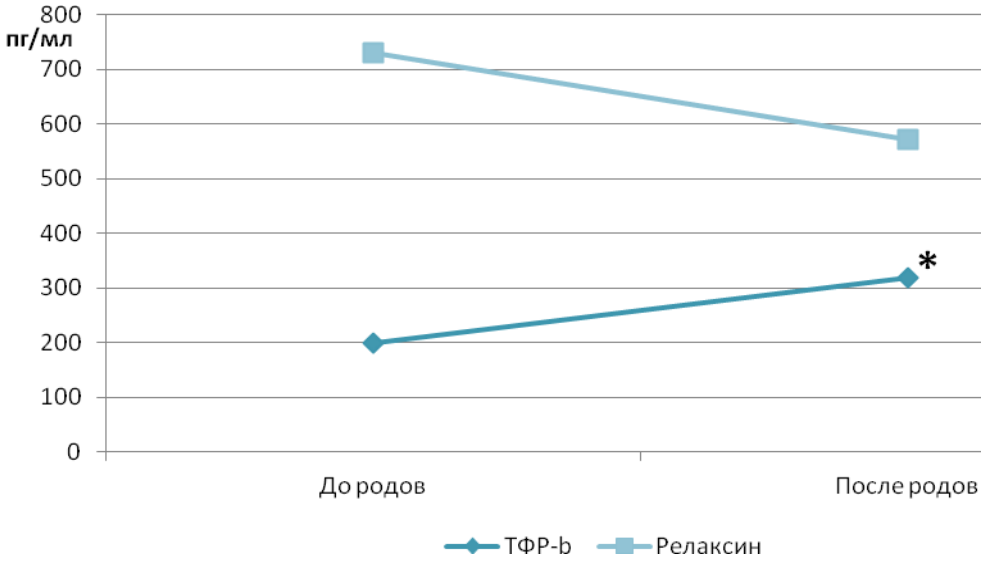


Рисунок 9. Изменение уровня биоактивных веществ в сыворотке крови женщин при физиологических родах

К концу родов был также увеличен и уровень ТФР-β, но в меньшей степени (на 60%, $p<0,05$).

Как известно из литературных данных, цитокинам (интерлейкинам и факторам роста) принадлежит определенная роль в механизмах развития родовой деятельности [176; 191]. Некоторые из них, такие как ИЛ-1β и ФНО-α, не только могут увеличить чувствительность рецепторов к окситоцину, но также и активировать синтез простагландинов в матке и плаценте [57; 158]. В нашем случае, до наступления родового акта, уровень окситоцина при физиологических родах был повышен на 32% ($p<0,05$).

Уровень релаксина в нашем исследовании накануне родов был повышен на 28% ($p<0,05$) по сравнению с таковым после родов.

Таким образом, для развития и поддержания нормальной родовой деятельности необходим определённый уровень биоактивных регуляторов сократительной активности матки и релаксантов, который выразился в повышении накануне родов окситоцина и релаксина, а также в значительном повышении в конце родов уровня ИЛ-1β, ФНО-α и ТФР-β.

Биоактивные регуляторы сократительной активности матки у женщин с сахарным диабетом 1 типа

В группе женщин с сахарным диабетом продукция цитокинов в сыворотке крови до родов, имела свои особенности. Так, содержание ФНО-α и ТФР-β было увеличено (таблица 16, рисунок 10), в среднем на 51% ($p<0,01$), а уровень ИЛ-1β значительно повышался в начале родового акта (в 2 раза).

По сравнению с физиологическими родами продукция окситоцина значительно снижалась накануне родов (на 76%, $p<0,001$). В этой группе женщин уровень релаксина имел лишь тенденцию к снижению.

С развивающейся дискоординацией родовой деятельности накануне родов связано выраженное увеличение ТФР-β и ФНО-α, что, по-видимому, является, одним из важных факторов развития в последующем аномалии

родового акта у женщин этой группы и связаны с выраженным метаболическим дисбалансом.

Таблица 16

Содержание факторов клеточной регуляции (пг/мл) в сыворотке крови женщин при физиологических родах и с сахарным диабетом 1 типа (до родов) (M±m)

Показатели	Физиологические роды	Сахарный диабет 1 типа
ФНО-α n =18	1,99±0,25	**3,02±0,41***
ИЛ-1β n =18	0,54±0,10	**1,08±0,13***
ТФР-β n =18	200,49±20,66	**303,56±38,12***
Релаксин n =18	730,20±86, 01	579,13±120,55
Окситоцин n =18	0,37±0,09	**0,21±0,07***

* – отличия достоверны относительно контрольных величин

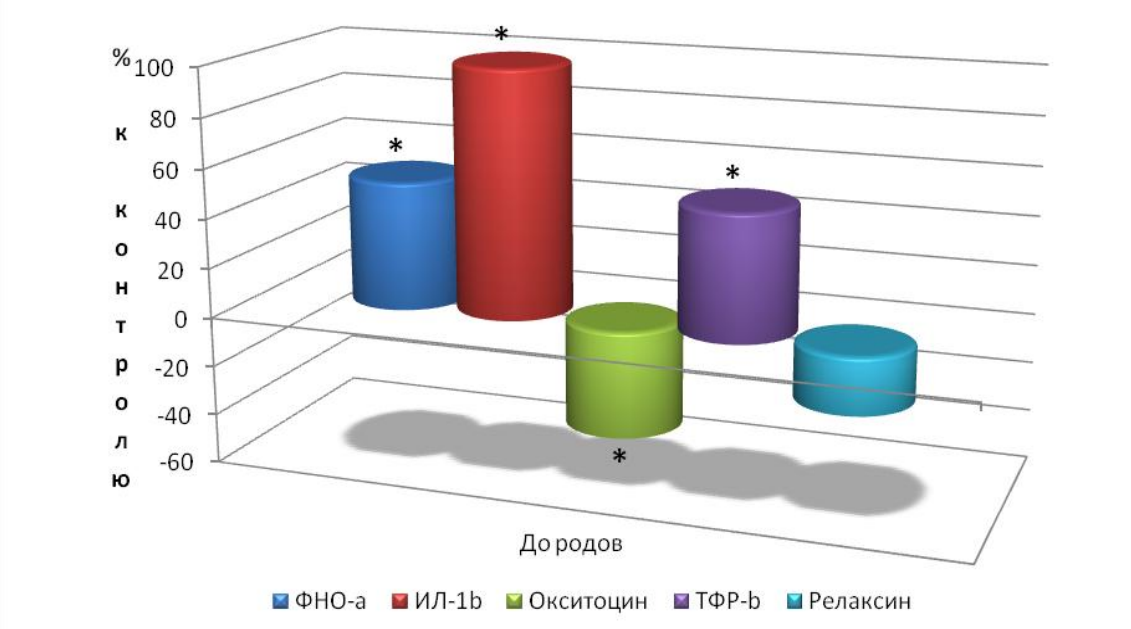


Рисунок 10. Изменение содержания факторов клеточной регуляции (в % к контролю) в сыворотке крови женщин при осложненной сахарным диабетом 1 типа беременности (до родов)

Динамика факторов клеточной регуляции после родов у женщин данной группы отличалась от таковой у рожениц до родов (табл.17).

Таблица 17

Содержание факторов клеточной регуляции (пг/мл) в сыворотке крови женщин при физиологических родах и с сахарным диабетом 1 типа (после родов) (M±m)

Показатели	Физиологические роды	Сахарный диабет 1 типа
ФНО-α n =14	3,92±0,54	**2,62±0,37***
ИЛ-1β n =14	1,53±0,10	**0,50±0,08***
ТФР-β n =14	319,78±32,6	**201,32±32,69***
Релаксин n =14	571,85±74,68	**798,88±115,1***
Окситоцин n =14	0,28±0,07	0,20±0,07

* – отличия достоверны относительно контрольных величин

Можно отметить, что значительные изменения в группе женщин с СД 1 типа после родов (таблица 19, рисунок 9) отмечались в уровне ИЛ-1β (он уменьшается на 67%, $p<0,001$) по сравнению с физиологическими родами.

Изменяются и другие биорегуляторные компоненты сократительной активности матки: уровень ФНО-α и окситоцина снижался на 34% ($p<0,05$) и 24% соответственно, а содержание релаксина, напротив, увеличилось на 40% ($p<0,05$), относительно физиологических родов.

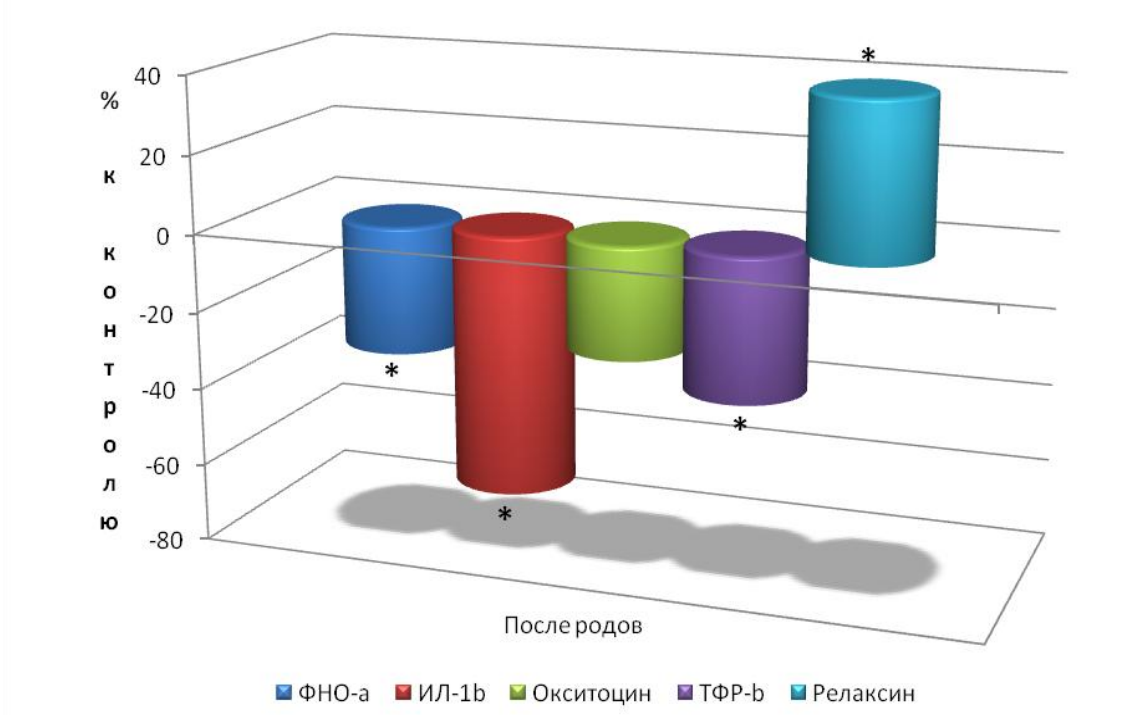


Рисунок 11. Изменение содержания факторов клеточной регуляции (в % к контролю) в сыворотке крови женщин при осложненной сахарным диабетом 1 типа беременности (после родов)

Так, следует отметить, что в родах ФНО-α и ТФР-β повышаются, как указано выше, в среднем на 50% по сравнению с данными у женщин с физиологическими родами, а после, напротив, резко снижаются, в среднем на 35%.В уровне изученных цитокинов такой выраженный дисбаланс можно объяснить тем, что ФНО-α, влияющий на продукцию внеклеточного и внутриклеточного кальция при развившейся слабости родовых сил и их соотношения, путем изменения открытия кальциевых каналов [40; 187] приводит, по-видимому, к нарушению сократительной активности миометрия у женщин с сахарным диабетом 1 типа. «Гормон родов», известный как релаксин, в этой группе женщин был повышен, что, по-видимому, обусловлено расслаблением связок малого таза и раскрытием шейки матки [132], что и привело в конечном итоге к родам.

Биоактивные регуляторы сократительной активности матки у женщин с гестационным сахарным диабетом

Гестационный сахарный диабет в значительной степени увеличивает частоту нежелательных исходов беременности и представляет серьезную медико-социальную проблему, как для плода, так и для матери.

Указанное заболевание у большинства беременных может проходить без явных клинических признаков и выраженной гипергликемии. Вследствие этого возникают определенные трудности в его диагностике.

В таблице 18 и на рисунке 12, представлены результаты проведенных исследований в группе женщин до родов с гестационным сахарным диабетом. Наибольшие изменения в уровне цитокинов наблюдались для ИЛ-1β. Его содержание до родов в группе женщин с гестационным сахарным диабетом уменьшилось на 44% ($p<0,01$) по сравнению с физиологическими родами. Снижался и уровень ФНО-α и ТФР-β на 36% и 22% соответственно ($p<0,05$).

Таблица 18

Содержание в сыворотке крови женщин факторов клеточной регуляции (пг/мл), при гестационным сахарным диабетом (до родов) (M±m)

Показатели	Физиологические роды	Гестационный сахарный диабет
ФНО-α n =18	1,99±0,25	**1,28±0,52***
ИЛ-1β n =18	0,54±0,10	**0,30±0,23***
ТФР-β n =18	200,49± 0,66	**156,37±43,84***
Релаксин n =18	730,20±86,01	**954,57±81,75***
Окситоцин n =18	0,37±0,09	**0,54±0,01***

* – отличия достоверны относительно контрольных величин

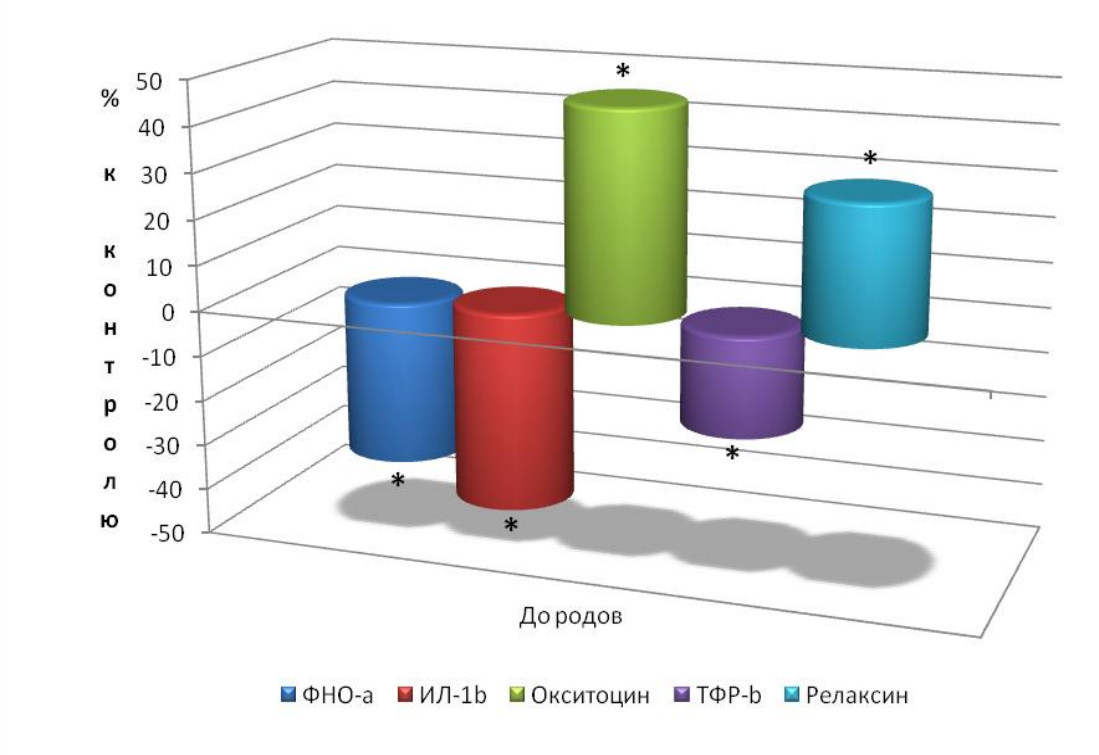


Рисунок 12. Изменение содержания факторов клеточной регуляции (в % к контролю) в сыворотке крови женщин при осложненной гестационным сахарным диабетом беременности (до родов)

Выявленные нами изменения в уровне ИЛ-1β, ТФР-β и ФНО-α до родов указывают на то, что к сокращению матки ведут цитокины фетоплацентарного комплекса. В результате последовательных реакций, уровень цитокинов в родах повышается, происходит усиленная стимуляция синтеза простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, являющиеся индукторами и регуляторами САМ.

Уровень релаксантов накануне родов имел свои особенности. Так, окситоцин достоверно повышался в группе женщин с гестационным сахарным диабетов до наступления родов на 46% ($p<0,001$) по сравнению с показателями при физиологических родах, а продукция релаксина увеличивалась на 30% ($p<0,05$).

В организме человека окситоцин выполняет разнообразные функции, в том числе и связанные с родами и лактацией. Наиболее известным

веществом является окситоцин, вызывающий сокращение гладкой мускулатуры матки, а биосинтез его происходит в гипоталамусе [105; 190].

Изменения, которые наблюдались после родов в группе женщин с гестационным сахарным диабетом (таблица 19, рисунок 13) имели разнонаправленный характер в уровне релаксантов.

Так, уровень окситоцина, снижался к концу родов у женщин указанной группы на 59% ($p<0,001$), а релаксина, напротив, повышался на 35% ($p<0,05$), также было снижено содержание ФНО-α и ИЛ-1β (на 49%, $p<0,05$ и 43%,$p<0,05$ соответственно).

Таблица 19

Содержание факторов клеточной регуляции (пг/мл) в сыворотке крови женщин при физиологических родах и с гестационным сахарным диабетом (после родов) (M±m)

Показатели	Физиологические роды	Гестационный сахарный диабет
ФНО-α n=18	3,92±0,54	**2,00±0,28***
ИЛ-1β n =18	1,53±0,10	**0,86±0,33***
ТФР-β n =18	319,78±32,6	325,59±54,67
Релаксин n =18	571,85±74,68	**768,89±68,75***
Окситоцин n =18	0,28±0,07	**0,15±0,26***

* – отличия достоверны относительно контрольных величин

Существует мнение, что причиной раннего наступления родов может являться недостаточная продукция провоспалительных цитокинов, так как контроль за продукцией противовоспалительных цитокинов, в данном случае отсутствует [122].

Уровень ТФР-β в группе женщин с гестационным сахарным диабетом имел лишь тенденцию к увеличению после окончания родов. Содержание релаксина повышалось на 35%.

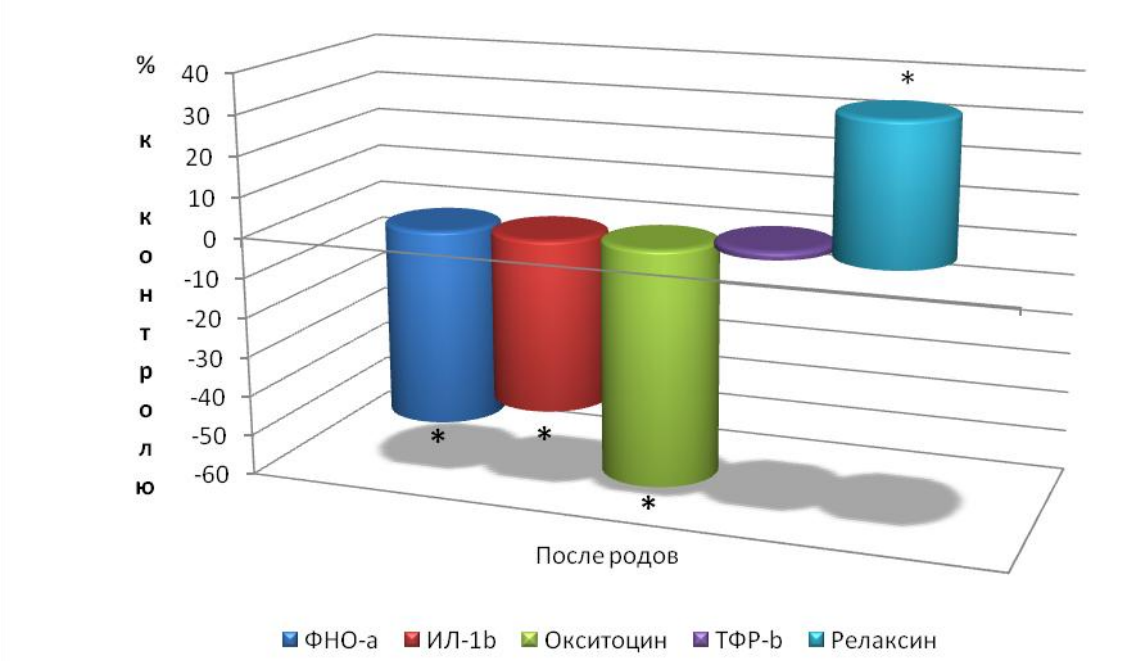


Рисунок. 13 Изменение содержания факторов клеточной регуляции (в % к контролю) в сыворотке крови женщин при осложненной гестационным сахарным диабетом беременности (после родов)

Таким образом, можно прийти к заключению, что нами представлены многофакторные механизмы инициации родовой деятельности, ответственные за ее нормальное течение и развитие, что и приводит к физиологическим родам. Повреждение данных механизмов, а также их взаимосвязей ведет к возникновению дисбаланса и нарушению родового процесса.

3.4. Корреляционный анализ биоактивных регуляторов сократительной активности матки у женщин с физиологическим родовым актом, у женщин с СД 1 типа и ГСД

В этой главе нами представлены методы корреляционного анализа (по Спирмену и Пирсону).

Метод Пирсона характеризует только линейную взаимосвязь. Для его применения используется метрическая шкала, нормальное распределение переменных, отсутствие дисперсионных выбросов. В работе также применялся метод ранговой корреляции Спирмена. Метод

предполагает проведение ранжирования показателей в отдельности для каждого из признаков и является непараметрическим статистическим методом.

Эти методы дают возможность анализировать полученные результаты и позволяют понять механизм регуляции изученных биоактивных веществ в процессе родов и найти биомаркеры, участвующие в развитии родов.

На рисунке 14 представлены результаты корреляционных связей у женщин с физиологическими родами.

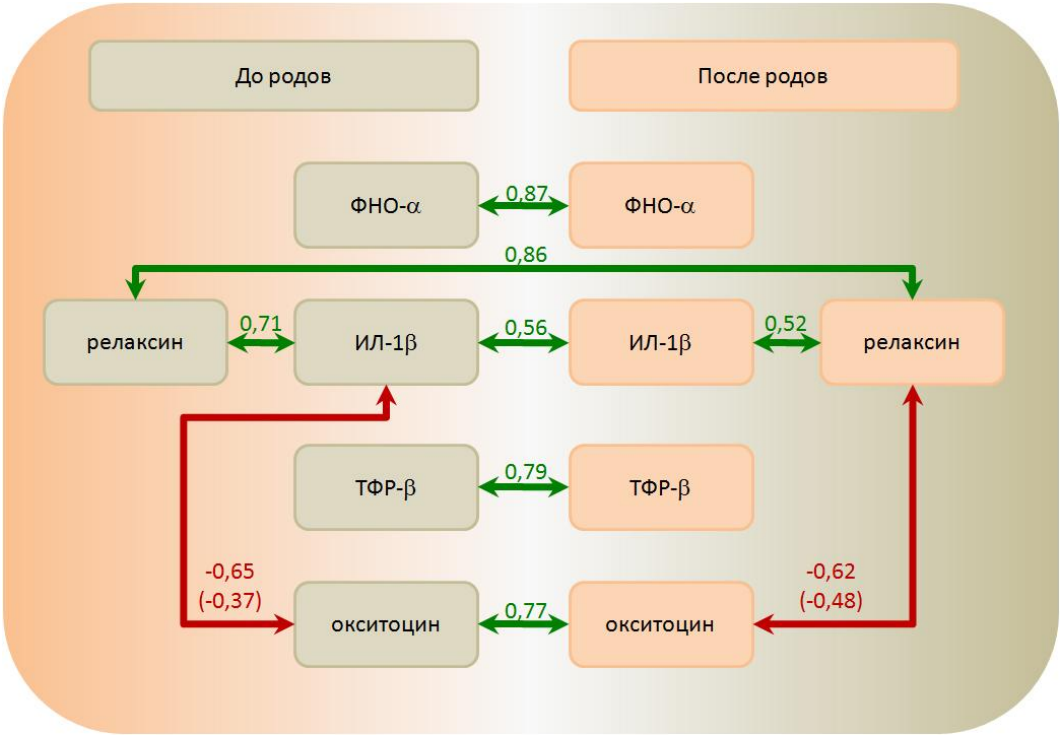


Рисунок 14. Корреляционные связи изученных биоактивных веществ у женщин с физиологическими родами

Примечание. Здесь и далее:

Отрицательная корреляционная связь

Положительная корреляционная связь

0,7 По Спирмену

(0,7) По Пирсону

Самый высокий коэффициент корреляции наблюдался для ФНО-α (**r=0,87**; p<0,036) и ТФР-β (**r=0,79;** p<0,047), а также для релаксина (**r=0,86;** p<0,041).

Рост и развитие внутриутробного плода при физиологической беременности, как известно, обеспечивается огромным количеством цитокинов, принимающих участие в процессах репродукции [65; 182]. Скорость этих процессов определяется тем, что в течение беременности меняются потребности плода и для этого необходим их определенный уровень [86].

Высокая положительная взаимосвязь выявлена не только для релаксина, но и для окситоцина (**r=0,77**; p<0,019), их секреция усиливается на поздних стадиях беременности, так как эти гормоны готовят организм беременной к родам и участвуют в них.

Что касается взаимозависимости релаксина и окситоцина в конце родов, то между ними выявлена отрицательная взаимосвязь (**r=-0,62;** p<0,046), т.е. беременность доношена и сохранять ее больше нет необходимости.

В развитии родов особое значение придают взаимодействию некоторых цитокинов с основным активатором родовой деятельности – окситоцином, т.к. ИЛ-1β и ФНО-α способствуют его усиленной секреции в начале родов [148]. Нами была выявлена отрицательная взаимосвязь (**r=-0,65;** p<0,056) между ИЛ-1β и окситоцином в родах.

Имеются также данные литературы [144], указывающие на то, что в процессе родов окситоцин необходим не только для индукции сократительной активности матки, но и в большей степени, для регенерации мышечной ткани матки, испытывающей сильную нагрузку в родах.

При осложненной сахарным диабетом 1 типа, доношенной беременности, зрелость шейки матки является обязательным фактором,

влияющим на готовность беременной к родам. Известно, что воспаление играет важную роль в инициации родов [140]. При этом с началом и прогрессированием родовой деятельности наблюдается высокий уровень некоторых цитокинов, в том числе ТФР-β, ФНО-α и ИЛ-1β (рисунок 15).

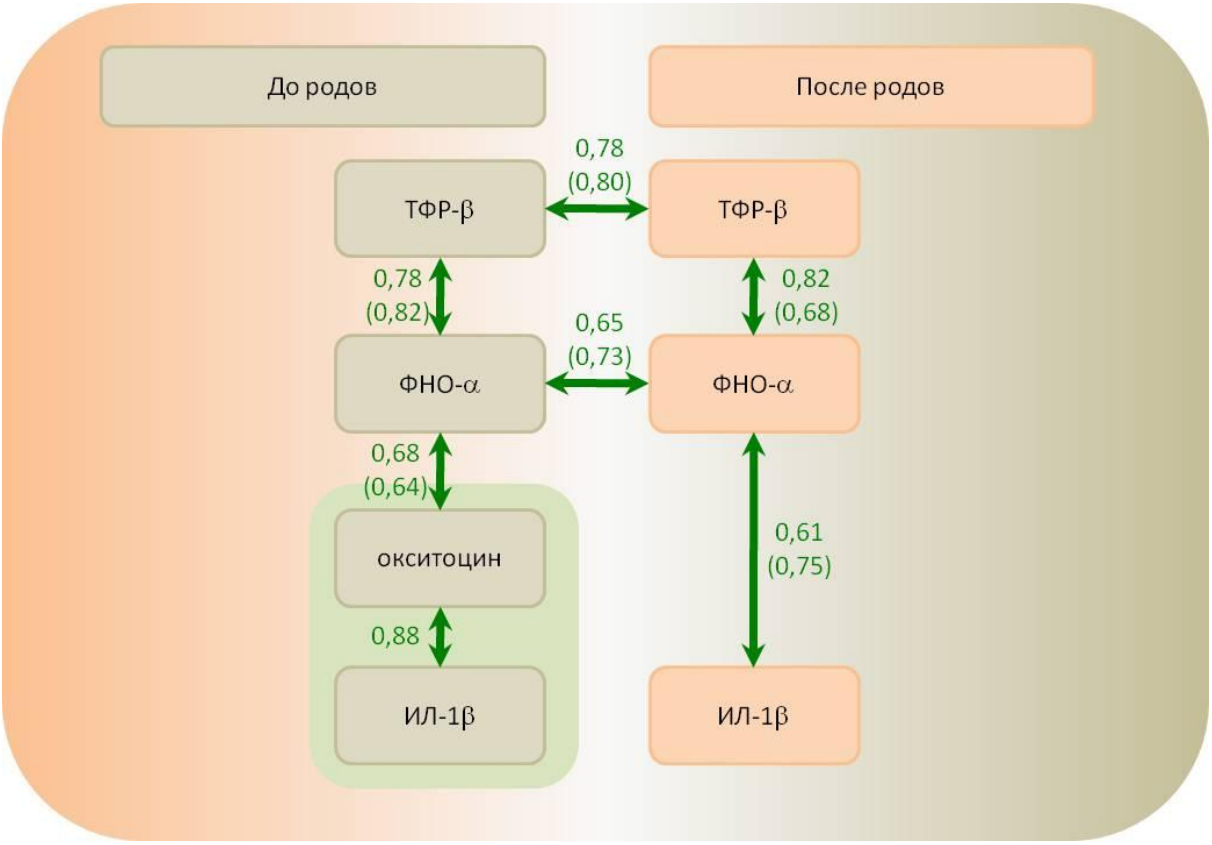


Рисунок 15. Корреляционные связи изученных биоактивных веществ у женщин с сахарным диабетом 1 типа

Можно отметить высокий уровень корреляционных связей между ТФР-β до родов и после окончания родовой деятельности (между собой, **r=0,78;** p<0,0001), а также ФНО-α (между собой, **r=0,64;** p<0,0004).

До наступления родов высокая положительная корреляционная взаимозависимость отмечалась между уровнем ТФР-β иФНО-α (**r=0,78**; p<0,046), а также между ФНО-α и окситоцином (**r=0,68**; p<0,033).

Самая высокая корреляционная связь до родов была выявлена между показателями ИЛ-1β и окситоцином (**r=0,88**; **p<0,003**). Известно, что под

действием интерлейкинов, продукция окситоцина в гестационных тканях, может ингибироваться [178].

После родов у женщин при сахарном диабете 1 типа были выявлены положительные высокие корреляционные связи между ТФР-β и ФНО-α (**r=0,87; p<0,036**), а также между ФНО-α и ИЛ-1β (**r=0,75**; **p<0,030).**

Следующая картина (рисунок 16) наблюдалась у женщин с сахарным диабетом, развившемся во время беременности. Наиболее значимые положительные корреляции были между релаксином до родов и после их окончания (между собой, r=0,79), а также окситоцином (между собой. r=0,78) в этот же период. Следует отметить, что до родов отмечалась положительная корреляция между релаксином и окситоцином (**r=0,75**; **p<0,038**), а также после родов между указанными показателями (**r=0,74**; **p<0,046**) и только после окончания родов между релаксином и ИЛ-1β отмечалась отрицательная корреляционная связь (**r= -0,61**; **p<0,026**).

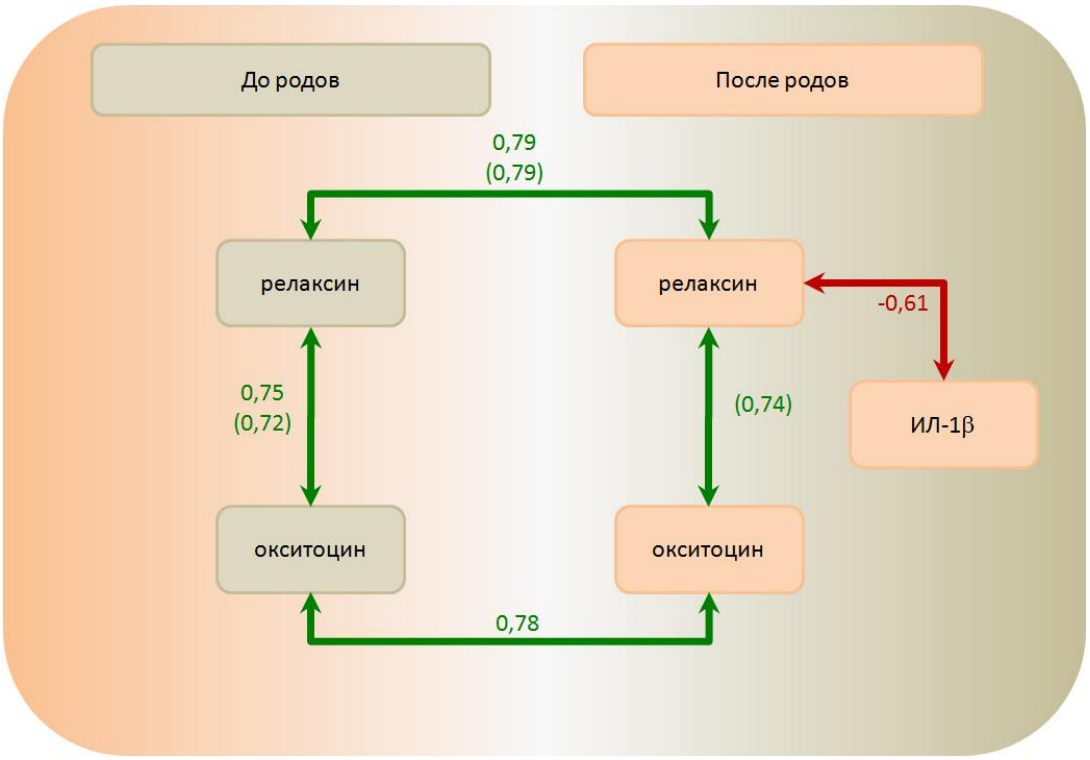


Рисунок 16. Корреляционные связи изученных биоактивных веществ у женщин с гестационным сахарным диабетом

3.5. Логист-регрессия и ROC-анализ

Для прогноза аномалий родовой деятельности у беременных с сахарным диабетом и тактики родоразрешения этих пациенток нами был проведен ROC-анализ.

Ранее, в работе Katra P., Dereke J. et al. [159], была обнаружена обратная корреляция между уровнем ИЛ-1Ra (рецептор ИЛ-1β) и С-пептидом. ИЛ-1β был включен в будущую группу биомаркеров для диагностики гестационного сахарного диабета. Однако анализ ROC кривой обеспечил чувствительность 52,2% и специфичность 67,1%, что тем не менее оказалось недостаточным для использованияИЛ-1Ra в качестве биомаркера.

Нами был проведен логистический регрессионный анализ, получено уравнение $y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \text{K} + b_n x_n$, в котором вычислены значения коэффициентов $b_0, b_1, b_2, \text{K}, b_n$, где x_1, x_2, K, x_n – это независимые признаки (факторы, параметры, результаты замеров).

Так как y есть результат логит-преобразования величины $z\, y = \ln\left(\frac{z}{1-z}\right)$, то предсказанное значение $z = \frac{e^y}{1+e^y}$. Разные модели получаем для разных наборов параметров. С помощью ROC-анализа, можно сравнить их качество, суть которого состоит в следующем. Нами были предложены 2 модели.

Модель 1

Для рассматриваемой модели (набора параметров) и предсказанных величин, по данным выборки была построена таблица значений.

Порог отсечения был определен на следующем этапе, по которому к тому или иному классу были отнесены предсказанные значения.

Так, были рассчитаны истинно положительные случаи, представленные формулой $Se = \frac{Tp}{Np} 100\%$,

где Tp – число предсказанных положительных случаев,

Np – число всех фактических положительных случаев.

Потом подсчитали истинно отрицательные случаи, идентифицированные моделью $Sp = \frac{Tn}{Nn}100\%$,

где Tn – число предсказанных отрицательных случаев;

Nn – число всех фактических отрицательных случаев.

Все результаты заносились в представленную таблицу и делалось это для каждого значения порога. Лучшей моделью принято считать ту, для которой сумма $Sp + Sn$ наибольшая, а модуль разности $|Sp - Sn|$ наименьший. Однако не всегда удается соблюдение обоих этих условий.

Например, содержащая параметр модель «ИЛ-1 до родов», описывается следующей логист-регрессией:

$$y = 2{,}38416 - 2{,}10312 * ИЛ1до$$

Пусть *Tp* обозначает число случаев с SD: *Tp=18,* а Tn обозначает число случаев с GSD: *Tn=12*.

Следующую таблицу получаем для различных значений порога ***w*** (таблица 20).

Таблица 20

W	Se	100-Sp	Sp	TP	TN	Si	Sp-Se	Sp+Se	Ср.% верн.
0	1,00	1,00	0,00	18	0		1,00	1,00	60%
0,05	1,00	0,92	0,08	18	1	0,083	0,92	1,08	63%
0,1	1,00	0,83	0,17	18	2	0,083	0,83	1,17	67%
0,15	1,00	0,83	0,17	18	2	0,000	0,83	1,17	67%
0,2	0,94	0,67	0,33	17	4	0,162	0,61	1,28	70%
0,25	0,94	0,67	0,33	17	4	0,000	0,61	1,28	70%
0,3	0,89	0,67	0,33	16	4	0,000	0,56	1,22	67%
0,35	0,83	0,58	0,42	15	5	0,072	0,42	1,25	67%
0,4	0,83	0,58	0,42	15	5	0,000	0,42	1,25	67%
0,45	0,83	0,50	0,50	15	6	0,069	0,33	1,33	70%
0,5	0,83	0,42	0,58	15	7	0,069	0,25	1,42	73%
0,55	0,78	0,42	0,58	14	7	0,000	0,19	1,36	70%

0,6	0,78	0,17	0,83	14	10	0,194	0,06	1,61	80%
0,65	**0,78**	**0,08**	**0,92**	**14**	**11**	**0,065**	**0,14**	**1,69**	**83%**
0,7	0,72	0,08	0,92	13	11	0,000	0,19	1,64	80%
0,75	0,72	0,08	0,92	13	11	0,000	0,19	1,64	80%
0,8	0,67	0,08	0,92	12	11	0,000	0,25	1,58	77%
0,85	0,44	0,00	1,00	8	12	0,046	0,56	1,44	67%
0,9	0,00	0,00	1,00	0	12	0,000	1,00	1,00	40%
0,95	0,00	0,00	1,00	0	12	0,000	1,00	1,00	40%
1	0,00	0,00	1,00	0	12	0,000	1,00	1,00	40%

Примечание: достоверные отличия выделены жирным шрифтом.

Порог отсечения следует выбирать равным*w=0,65*, что дает наибольший процент правильного определения маркеров (83%). Вероятность определить маркеры дискоординации родовой деятельности при сахарном диабете (MSD) равна 0,92, а вероятность определения их при гестационном сахарном диабете (MGSD) равна 0,78.

Оценить качество модели (*AUC) и* вычислить данный параметр можно по формуле трапеций:

$$AUC = \sum_i \frac{f_{i+1} + f_i}{2}\left(x_{i+1} - x_i\right)$$

Для данной модели $AUC = 0{,}84$, что соответствует хорошему качеству модели.

Модель 2

Рассматривается следующие группы: нормы и представленных патологий. Это делается для того, что первоначально можно было определить, к какой группе отнести обследуемого.

Различие параметров для групп представлено в таблице 21.

Таблица 21

	U	Z	p-уров.	N набл. n	N набл. d
ФНО (до родов)	**146,5000**	**-2,15642**	**0,031052**	**16**	**30**
ИЛ-1 (до родов)	**167,5000**	**-1,67209**	**0,094508**	**16**	**30**
ТФР (до родов)	**145,5000**	**-2,17948**	**0,029297**	**16**	**30**
Релаксин (до родов)	212,0000	0,64577	0,518428	16	30
Окситоцин (до родов)	**128,0000**	**2,58309**	**0,009792**	**16**	**30**

Примечание: достоверные отличия выделены жирным шрифтом.

Анализ показал, что лучший результат в модели дает включение в нее показателей ИЛ-1β и окситоцин с диагнозом CD1 типа Тр=30, норма Тn=16. Следующей логист-регрессией описывается модель:

$$y = 0{,}535295 + 0{,}92180 * ИЛ1 - 2{,}23685 * окситоцин$$

Следующую таблицу (22) получаем для различных значений порога ***w***.

Таблица 22

w	**Se**	**100-Sp**	**Sp**	**TP**	**TN**	**Si**	**Sp-Se**	**Sp+Se**	**Ср.% верн.**
0	1,00	1,00	0,00	30	0		1,00	1,00	65%
0,05	1,00	1,00	0,00	30	0	0,000	1,00	1,00	65%
0,1	0,97	0,94	0,06	29	1	0,061	0,90	1,03	65%
0,15	0,97	0,94	0,06	29	1	0,000	0,90	1,03	65%
0,2	0,97	0,94	0,06	29	1	0,000	0,90	1,03	65%
0,25	0,97	0,94	0,06	29	1	0,000	0,90	1,03	65%
0,3	0,97	0,94	0,06	29	1	0,000	0,90	1,03	65%
0,35	0,97	0,88	0,13	29	2	0,060	0,84	1,09	67%

0,4	0,97	0,81	0,19	29	3	0,060	0,78	1,15	70%
0,45	0,97	0,75	0,25	29	4	0,060	0,72	1,22	72%
0,5	0,97	0,69	0,31	29	5	0,060	0,65	1,28	74%
0,55	0,93	0,63	0,38	28	6	0,059	0,56	1,31	74%
0,6	**0,90**	**0,44**	**0,56**	**27**	**9**	**0,172**	**0,34**	**1,46**	**78%**
0,65	0,60	0,25	0,75	18	12	0,141	0,15	1,35	65%
0,7	0,53	0,19	0,81	16	13	0,035	0,28	1,35	63%
0,75	0,43	0,13	0,88	13	14	0,030	0,44	1,31	59%
0,8	0,27	0,06	0,94	8	15	0,022	0,67	1,20	50%
0,85	0,17	0,00	1,00	5	16	0,014	0,83	1,17	46%
0,9	0,07	0,00	1,00	2	16	0,000	0,93	1,07	39%
0,95	0,03	0,00	1,00	1	16	0,000	0,97	1,03	37%
1	0,00	0,00	1,00	0	16	0,000	1,00	1,00	35%

Примечание: достоверные отличия выделены жирным шрифтом.

Порог отсечения следует выбирать равным *w=0,60*, что дает наибольший процент правильного определения состояния обследуемого (78%). Вероятность определить заболевание CD равна 0,90, а вероятность определить норму равна 0,56.

Для данной модели *AUC=0,78*, что соответствует хорошему качеству модели.

Выполненный ROC-анализ и полученный коэффициент корреляции позволили использовать отношение ИЛ-1β/окситоцин в изобретении «Способ выбора тактики ведения родов у женщин при сахарном диабете» (получен патент № RU 2649778 C1, 04.04.2018) [51].

ГЛАВА IV. ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЗВЕНЬЕВ СИСТЕМЫ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД» У ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И РАЗВИВШИМСЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

4.1. Показатели кислотно-щелочного состояния крови у беременных с сахарным диабетом и физиологическим течением беременности

Анализируя данные литературы последних лет, можно с уверенностью утверждать, что существует выраженная корреляция между уровнем насыщенности кислородом тканей и морфо-функциональными процессами, происходящими в маточно-плацентарно-плодовом комплексе [103]. Недостаток кислорода приводит к инициации биохимических реакций в клетках организма, сопровождающихся накоплением перекиси [89], что в свою очередь приводит к замедлению темпов роста и развития плода [17]. Решением этой проблемы является назначение беременным женщинам нормобарической или гипербарической оксигенотерапии, оказывающей положительный лечебный эффект [13]. При декомпенсированных формах сахарного диабета происходит нарушение кислотно-щелочного состояния вплоть до развития диабетического кетоацидоза.

Любые колебания за пределы референтных значений приводят к нарушению регионального кровотока у беременных женщин, что в свою очередь вызывает гипоксию в тканях. Таким образом, обосновано изучение показателей КЩС при определении особенностей функциональных и биохимических процессов в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в зависимости от характера течения гестационного процесса.

В результате наших исследований выявлены следующие статистически значимые показатели КЩС женщин представленных групп.

Так у беременных с сахарным диабетом 1 типа и диабетом (p=0,0458), развившимся во время беременности (p=0,0312), общий гемоглобин (ctHB) был значительно ниже в сравнении с группой контроля и референтными значениями (таблица 25). Снижение уровня гемоглобина во время гестационного процесса происходит за счет увеличения объема плазмы крови.

Парциальное давление углекислого газа (pCO_2) у беременных с сахарным диабетом (1 типа и развившимся во время беременности) статистически ниже в сравнении с группой контроля и референтными значениями. Известным является факт, что повышение парциального давления углекислого газа в артериальной и венозной крови указывает на развитие респираторного ацидоза, тогда как его снижение – на респираторный алкалоз. Таким образом, показатель парциального давления углекислого газа отображает состояние дыхательной системы. При гипервентиляции, которую можно вызвать за счет увеличения минутного объема дыхания, можно ускорить утилизацию углекислоты и способствовать снижению ее уровня в тканях [170].

Полученные нами результаты показывают, что у беременных с сахарным диабетом наблюдается более выраженный алкалоз, по сравнению с физиологической беременностью.

Данные pH крови беременных, обследуемых групп, не имела достоверных отличий. Уровень сатурации кислорода pO_2 в группах беременных женщин с сахарным диабетом между собой достоверно не отличался, тогда как был значительно ниже в сравнении с группой контроля. Эти данные свидетельствуют о наличии гипоксического состояния (таблица 23).

Таблица 23

Показатели КЩС венозной крови у беременных исследуемых групп перед родами

	Характер течения беременности						
	Референт-ные значения	Группа контроля n=204		СД 1 типа n=196		ГСД n=212	
		Median	95% CI	Median	95% CI	Median	95%CI
ctHB	11-14 г/дл	13,41▪	12,900 – 14,115	11,15▲	11,595 – 12,214	11,72	11,317 – 20,910
pCO_2	42-55 мм.рт.ст.	41,32	42,200 – 38,353	36,1	34,836 – 38,905	39,2	38,055 – 39,978
pH	7,32-7,42	7,402	7,397 – 7,408	7,411	7,408 – 7,431	7,399	7,383 – 7,419
pO_2	37-42 мм.рт.ст.	37,5	29,824 – 42,300	26,75	21,077 – 30,000	28,85	21,703 – 32,133
sO_2	95-99%	96,98*	92,58 – 99,85	90,77	89,30-91,12	93,03▲	91,27 – 95,98

Примечание: статистически значимые отличия ($p<0,05$) относительно:

▪ – Группа контроля и референтные значения

* – Группа контроля и СД-1 типа

▲ – ГСД и СД-1типа.

Дальнейшее изучение показателей кислотно-щелочного состояния в венозной крови беременных в первом периоде родов позволило установить, что у беременных с СД 1 типа ($p=0,0418$), достоверно самый низкий уровень гемоглобина, тогда как наиболее высокий его уровень у беременных с ГСД ($p=0,0356$).

Повышение уровня общего гемоглобина, по всей видимости, происходит за счет процессов сгущения крови (таблица 24).

Таблица 24

Показатели КЩС венозной крови у беременных исследуемых групп в первом периоде родов

	Характер течения беременности						
	Референт-ные	Группа контроля n=204		СД 1 типа n=196		ГСД n=212	
		Median	95% CI	Median	95% CI	Median	95% CI

	значения						
ctHB	11-14 г/дл	13,63*	12,777 – 14,869	12,01▲	11,095 – 14,100	17,25	14,937 – 19,218
pCO_2	42-55 мм.рт.ст.	37,5	36,390 – 43,875	33,5	32,321 – 37,025	33,4*	32,754 – 34,192
pH	7,32-7,42	7,409	7,403 – 7,418	7,415	7,368 – 7,433	7,384	7,314 – 7,402
pO_2	37-42 мм.рт.ст.	42,3*	36,354 – 44,976	24,55	18,900 – 29,128	33,95	25,391 – 43,356
sO_2	95-99%	97,13	85,56-98,47	89,36	87,78-93,28	92,88	85,53-94,25

Примечание: статистически значимые отличия ($p<0,05$) относительно:
▪ – Группа контроля и референтные значения
* – Группа контроля и СД-1 типа
▲ – ГСД и СД-1типа.

Парциальное насыщение венозной крови беременных женщин с сахарным диабетом в обеих группах указывает на состояние алколоза, так как показатель pCO_2 достоверно ниже данных контрольной группы и референтных значений. Такая же тенденция сохраняется у параметров парциального давления и сатурации кислорода в венозной крови беременных с сахарным диабетом. Снижение этих значений КЩС свидетельствует о процессах тканевой гипоксии в родах у пациенток с сахарным диабетом.

4.2 Особенности маточно-плацентарно-плодового кровотока у женщин с различным течением беременности

Данные о функциональной системе «МПП» указывают на то, что основным коммуникационным элементом между организмами матери и плода является маточно-плацентарный комплекс. Изучение характера гемодинамики в нем наиболее эффективно осуществляется с помощью допплерометрического исследования [7; 26; 141].

При исследовании показателей кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, определяли показатели кривых скоростей кровотока

(КСК) в a. cerebrum (систоло-диастолическое соотношение – (Vs/Vd) и пульсационный индекс – Pi), в a. uterinedextra, a. uterinesinistra (систоло-диастолическое соотношение (Vs/Vd) и индекс резистентности (Ri) [25; 69].

Нами обнаружено, что с прогрессированием гестационного процесса происходит снижение систоло-диастолического соотношения и пульсационного индекса в исследуемых сосудах. При этом обращает внимание, что у пациенток обеих групп с сахарным диабетом абсолютные значения этих показателей значительно выше.

Интересным является выявленный нами факт значительного увеличения систоло-диастолического соотношения и пульсационного индекса в правой маточной и средней мозговой артерии у беременных с сахарным диабетом 1 типа в сравнении с пациентками группы контроля (таблица 25). Это дает основание полагать, что интенсивность кровотока в правых отделах матки у беременных с сахарным диабетом 1типа снижена.

Таблица 25

Показатели маточной и фетальной гемодинамики в динамике беременности у женщин обследуемых групп (M±m)

Показатели кровотока	Характер течения беременности					
	II триместр (n=612)			III триместр (n=612)		
	ГСД (n=204)	СД 1 типа (n=196)	Группа контроля (n=212)	ГСД (n=204)	СД 1 типа (n=196)	Группа контроля (n=212)
ПМА Vs/Vd	2,18±0,03*	2,13±0,01*	1,85±0,04	1,98±0,02*	1,96±0,03*	1,62±0,02
ПМА Ri	0,68±0,04*	0,64±0,03*/~	0,52±0,03#	0,57±0,04	0,59±0,02*/~	0,41±0,6
ЛМА Vs/Vd	1,90±0,02*	1,96±0,03*/~	1,92±0,02	1,78±0,02*	1,82±0,03*	1,73±0,03
ЛМА Ri	0,49±0,02	0,57±0,04*	0,53±0,02#	0,39±0,02*	0,42±0,05*	0,46±0,04
АП Vs/Vd	4,62±0,04*	4,71±0,02*/~	3,54±0,04#	3,45±0,05*	3,61±0,02*/~	2,52±0,05#
АП	0,79±0,05*	0,85±0,03*	0,67±0,02#	0,73±0,05*	0,81±0,05*/~	0,61±0,03#

Ri						
СМА Vs/Vd	5,86±0,03*	5,95±0,04*	4,12±0,02	4,63±0,03*	4,68±0,02*	3,62±0,03#
СМА Pi	2,16±0,03*	2,13±0,03*/~	1,87±0,03	2,01±0,02*	2,07±0,04*	1,85±0,05

Примечание: статистически значимые отличия показателей кровотока:
* – Группа контроля и группы ГСД, СД-1типа в пределах одного триместра беременности
~ – Группа контроля и группы ГСД, СД-1типа в разные триместры беременности

У беременных с ГСД во втором триместре выявлены значимо более высокие показатели Vs/Vd и пульсационного индекса в правой и левой маточных артериях (p=0,0173 и p=0,3282) в сравнении с физиологической гестацией.

Таким образом, у беременных с СД1типа регистрируется более выраженный вазоспазм в маточных, плацентарных сосудах и сосудах плода. Второй (по степени выраженности вазоспазма) была группа пациенток с ГСД. Помимо этого, было установлено, что беременных с физиологическим течением гестационного процесса нормой является ассиметрия кровотока в маточных сосудах. Нами обнаружено, что у беременных с сахарным диабетом 1 типа достоверно выше суммарное периферическое сопротивление кривых скоростей в артерии пуповины и средне-мозговой артерии плода.

4.3. Функциональные особенности кардиореспираторной системы плода у беременных обследуемых групп

В настоящее время в оценке состояния плода одним из ведущих методов является кардиотокография (КТГ). Этот метод позволяет с 30 недели гестации и во время родового процесса параллельно регистрировать сердечный ритм плода и сократительную активность матки. Метод имеет высокую чувствительность для прогноза и диагностики внутриутробной гипоксии плода. Метод является

обязательным для использования, так как позволяет во многом определить тактику ведения беременности и родов.

Анализ результатов кардиотокографического исследования оценивает следующие признаки: кратковременную вариабельность, вариабельность средней продолжительности и долговременную вариабельность [153]. При анализе всех признаков кардиотокографии можно судить о состоянии дистресса внутриутробного плода [18]. С высокой степенью достоверности можно судить и об эустрессе плода.

Кардиотокографические признаки делят на:

- физиологические ритмы сердцебиений плода, которые соответствуют его удовлетворительному состоянию;
- патологические ритмы сердцебиений плода, которые отражают его патологическое состояние;
- достоверная оценка состояния плода не возможна при тревожных сердечных ритмах плода [18].

Регистрацию кардиотокографических кривых проводили в 36-38 недель и в I периоде родов в течение 60 минут.

В третьем триместре установлено статистически значимое увеличение базального ритма у беременных с сахарным диабетом в обеих группах в сравнении с группой контроля (таблица 26). Выявленная закономерность проявилась во время родов. Необходимо отметить, что достоверных отличий между пациентками с сахарным диабетом 1 типа и диабетом развившимся вовремя беременности нами обнаружено не было. Однако у рожениц с сахарным диабетом 1 типа достоверно чаще была отмечена тахи- и брадикардия у плода.

Анализ вариабельности средней продолжительности выявил снижение амплитуды частоты осцилляций у беременных с сахарным диабетом в обеих группах. Амплитуда сердечного ритма была достоверно ниже у пациенток с сахарным диабетом, развившимся во время беременности в сравнении с группой контроля. Спорадические

акцелерации значительно реже регистрировались у пациенток с сахарным диабетом, особенно СД 1 типа. У беременных с гестационным сахарным диабетом регулярные акцелерации наблюдались достоверно чаще в III триместре, тогда как у пациенток с сахарным диабетом 1 типа во время родов.

Поскольку наибольшую прогностическую значимость в отношении дистресса плода имеют децелерации, их анализ в контексте проводимых исследований представлял наибольший интерес.

Установлено, что наибольшая частота обнаружения спорадических и ранних децелераций отмечалась у пациенток преимущественно с СД 1 типа и ГСД по сравнению с группой контроля. Значимых отличий между группами с ГСД и СД 1 типа по частоте, амплитуде и длительности децелераций, как накануне, так и в начале родов обнаружено не было.

Общепризнано, что важным элементом КТГ – исследования является актография, которая заключается в определении движений плода. Установлено, что у беременных с СД1 в конце беременности число шевелений в 1,6 раза было больше в сравнении с контрольной группой (p=0,0429). В первом периоде родов число движений плода было больше у женщин с сахарным диабетом развившимся во время беременности в 1,2 раза в сравнении с группой контроля (p=0,0215).

Таблица 26

Показатели кардиотокографии у беременных обследуемых групп

(M±m)

Основные показатели КТГ кривой	**Результаты КТГ в III триместре беременности**			**Результаты КТГ в I периоде родов**		
	ГСД n=204	**СД 1 типа n=196**	**Группа контроля n=196**	**ГСД n=204**	**СД 1 типа n=196**	**Группа контроля n=196**
Базальный ритм, мин $^{-1}$	150,02 ±3,181	151,21 ±2,125*°	146,23 ±2,146*	175,62 ±4,102	178,11 ±1,891*°	165,87 ±3,301*
Тахикардия, %	35,0%	33,3%	3,75%	50%	56,25%	9,4%
Брадикардия, %	6,25%	6,7%	0	6,25%	12,5%	0%
Амплитуда вариабельности ритма,	8,23 ±1,897	9,21 ±1,549*°	12,21 ±1,087*	29,03 ±3,239	23,41 ±5,019°	13,01 ±1,872

мин $^{-1}$						
Амплитуда осцилляций, мин $^{-1}$	3,24 ±3,076	2,13 ±1,035*°	10,02 ±2,126*	13,24 ±2,791	11,82 ±2,249*°	19,41 ±1,075*
Частота осцилляций, мин $^{-1}$	3,254 ±1,045	2,001 ±2,109°	6,112 ±2,204	9,01 ±0,851	5,68 ±1,021*°	7,67 ±2,271*
Спорадические акцелерации	36,1%	21,4%	92,9%	36,5%	43,7%	85,7%
Регулярные акцелерации	12,8%	6,7%	6,9%	12,5%	18,7%	15,3%
Акцелерации спорадические						
Частота, мин $^{-1}$	4,24 ±1,087*	5,62 ±1,371*°	6,23 ±1,149*°	12,32 ±2,201*	12,09 ±0,591*°	8,92 ±0,736*°
Амплитуда, мин $^{-1}$	23,43 ±2,662	22,02 ±1,021°	21,44 ±2,023	37,03 ±1,290	28,14 ±2,407°	21,13 ±5,461
Длительность, сек	22,67 ±3,097	22,11 ±2,014°	16,81 ±2,651	25,12 ±2,981	28,61 ±3,122°	21,99 ±3,017
Спорадические децелерации	12,5%	13,3%	2,3%	35,8%	42,5%	5,9%
Регулярные децелерации	26,2%	28,7%	0	6,25%	18,75%	3,8%
Ранние децелерации	22,5%	27,7%	1,5%	18,75%	18,75%	2,3%
Децелерации спорадические						
Частота, мин $^{-1}$	3,87 ±0,357	2,02 ±0,201*°	0,92 ±0,243*	2,60 ±0,623	2,98 ±0,112*°	1,1 ±0,871*
Амплитуда, мин $^{-1}$	9,82 ±1,092°	9,20 ±2,098	3,91 ±1,996	13,34 ±1,341°	13,02 ±2,671	9,02 ±1,709
Длительность, сек	14,12 ±0,991	15,29 ±2,190°	8,92 ±0,969	16,11 ±2,304*	17,88 ±2,012°*	10,12 ±1,035*
Децелерации ранние						
Частота, мин $^{-1}$	1,78 ±1,250	1,81 ±0,112*	0,39 ±0,012*	1,71 ±0,631	1,92 ±0,461*	0,51 ±0,137*
Амплитуда, мин $^{-1}$	13,98 ±1,761	12,29 ±0,929°	9,02 ±0,749	13,12 ±2,310	14,75 ±0,384*°	10,79 ±1,084*
Длительность, сек	15,52 ±1,071	14,02 ±0,612*°	11,18 ±1,081*	16,01 ±0,872	15,12 ±0,249°	12,94 ±0,491°
Актограмма	15,39 ±3,021*	13,02 ±2,219*°	9,23 ±1,022*°	17,49 ±2,732*	17,59 ±1,069*°	12,98 ±1,098*°

Примечание: статистически значимые отличия ($p<0,05$) показателей:

* – Группа контроля и группы ГСД, СД-1типа в пределах одного временного периода

° – Группа контроля и группы ГСД, СД-1типа в разные временные периоды.

Оценку состояния плода с помощью КТГ мы проводили по бальной системе, предложенной И.О. Макаровым с соавторами [67].

Показатели кардио-респираторной системы плода представлены в таблице 27. В наибольшем числе случаев нормальный показатель был у плодов пациенток с сахарным диабетом развившимся во время беременности 86 (40,7%) в сравнении с группой контроля 197 (96,8%) и беременными с сахарным диабетом 1 типа 53 (27,1%).

Начальные изменения в кардио-респираторной системе (КРС) плода могут не влиять на исход беременности и родов и не рассматриваться как фактор риска. Значимые изменения в группе женщин с сахарным диабетом 1 типа после родов имеет уровень ИЛ-1β (он уменьшается на 67%, $p<0,001$) по сравнению с физиологическими родами. Нарушения КРС плода чаще обнаруживались при сахарном диабете 1 типа 124 (63,4%). В группе беременных с ГСД нарушения КРС плода составили 112 (52,9%).

Оценка 3 и 4 балла, соответствующая умеренным и выраженным изменениям кардио-респираторной системе плода, была достоверно чаще в группе пациенток с СД 1 типа. Так, в сравнении с пациентками с ГСД эти значения составили 13 (6,4%) и 6 (3,1 %), соответственно, против 10 (4,8%) из (1,6%). У пациенток обследуемых групп нами не обнаружено тяжелых состояний плода.

Таблица 27

Оценка состояние плода в III триместре по результатам КТГ у беременных обследуемых групп

Клинические группы	**Норма (5 баллов)**		**Начальные изменения (4 балла)**		**Умеренные изменения (3 балла)**		**Выраженные изменения (2 балла)**		**Тяжелые изменения (1 балл)**	
Физиологическая беременность n=204	абс.	197	абс.	7	абс.	–	абс.	–	абс.	–
	%	96,8	%	3,2	%	–	%	–	%	–
СД1 n=196	абс.	53	абс.	124*	абс.	13	абс.	6	абс.	–
	%	27,1	%	63,4*	%	6,4	%	3,1	%	–

ГСД n=212	абс.	86	абс.	112*	абс.	10	абс.	3	абс.	–
	%	40,7	%	52,9*	%	4,8	%	1,6	%	–

Примечание: статистически значимые отличия (p<0,01) показателей КТГ:
* – различия одноименных показателей в пределах одной клинической группы.

Умеренные нарушения кардио-респираторной системы плода были отмечены у 107 (54,5%) рожениц с СД 1 типа и 91 (43,1%) женщин с ГСД с началом родовой деятельности. Выраженные нарушения кардио-респираторной системы плода были отмечены у 15 (7,9%) рожениц с СД I типа и 6 (2,8%) с ГСД с началом родовой деятельности (таблица 28).

Таблица 28

Оценка состояние плода в родах по результатам кардиотокографии в обследуемых группах

Клинические группы	**Норма (5 баллов)**		**Начальные изменения (4 балла)**		**Умеренные изменения (3 балла)**		**Выраженные изменения (2 балла)**		**Тяжелые изменения (1 балл)**	
Группа контроля n=204	абс.	29	абс.	138*	абс.	33*	абс.	3	абс.	–
	%	14,3	%	67,8	%	16,2	%	1,7	%	–
СД 1 n=196	абс.	–	абс.	71*	абс.	107*	абс.	15*	абс.	2*
	%	–	%	36,4	%	54,5	%	7,9	%	1,2
ГСД n=212	абс.	5	абс.	112*	абс.	91*	абс.	6*	абс.	–
	%	1,4	%	52,7	%	43,1	%	2,8	%	–

Примечание: статистически значимые отличия (p<0,01) показателей КТГ:
* – различия одноименных показателей в пределах одной клинической группы.

Тяжелые изменения в кардио-респираторной системе плода нами были зарегистрированы в 1,2% случаев у рожениц с сахарным диабетом 1 типа. Наиболее достоверным признаком в диагностике дистресса плода является появление замедленных децелераций (типа Dip-2) в ответ на

схватку. Сочетание поздних децелераций и централизации кровотока в средне-мозговой артерии плода за счет вазоспазма является показанием к досрочному родоразрешению в интересах плода.

4.4. Особенности маточной активности у беременных обследуемых групп

Общеизвестным является факт существования взаимосвязи между уровнем САМ и динамикой раскрытия шейки матки в родах.

Поскольку установлено, что контрактильная активность матки неоднородна в правых (Кп) и левых ее отделах (Кл) при беременности как в норме, так и при патологии, ее регистрация осуществлялась с симметричных (по отношению к сагиттальной оси) отделов матки при помощи двух механогистерографов.

По данным механогистерограмм, нами установлено, что накануне родов (38-40 недель) у беременных всех обследуемых групп при исследовании маточной активности преимущественно обнаружены односторонние, в основном правосторонние сокращения матки (Кп). В группе с физиологическим течением беременности их доля была значительно выше в сравнении с двумя группами беременных с сахарным диабетом (рисунок 17).

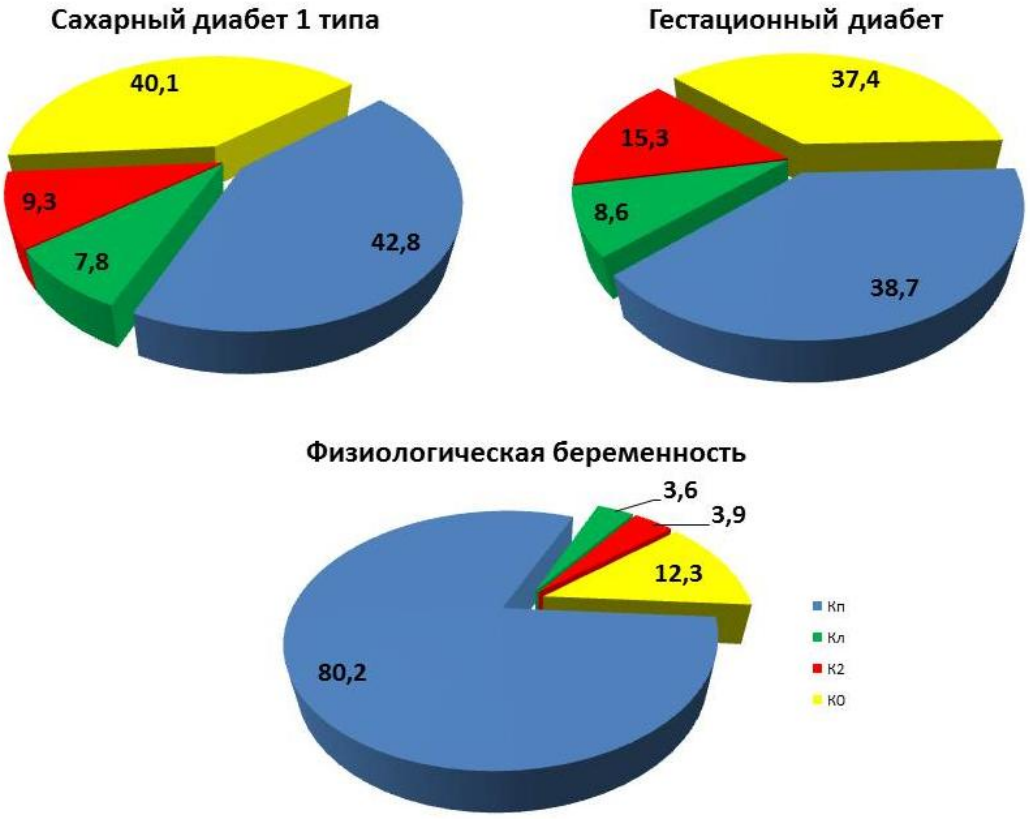


Рисунок 17. Особенности сократительной активности матки в сроки 38-40 недель у беременных с сахарным диабетом 1 типа, гестационным сахарным диабетом и физиологической беременностью.

Обнаружено, что отсутствие контрактильной активности (Ко) матки по данным механогистерографии, встречается в группе беременных с сахарным диабетом 1 типа. Так называемые «немые» данные на МГГ коррелируют с неготовностью шейки матки к родам. Двухсторонняя маточная активность (К2), способствующая раскрытию нижнего сегмента и шейки матки, нами выявлена в 2 раза чаще у женщин контрольной группы в сравнении с беременными с сахарным диабетом в обеих группах, как накануне родов, таки в первом периоде родов. Двусторонние (изометрические) сокращения матки, у женщин с диабетом 1 типа, так и гестационного регистрировались только в случае однонаправленного снижения уровня ТФР-β, ФНО-α в среднем (на 50%) и повышения уровня окситоцина (на 76%) накануне родов (рисунок 18).

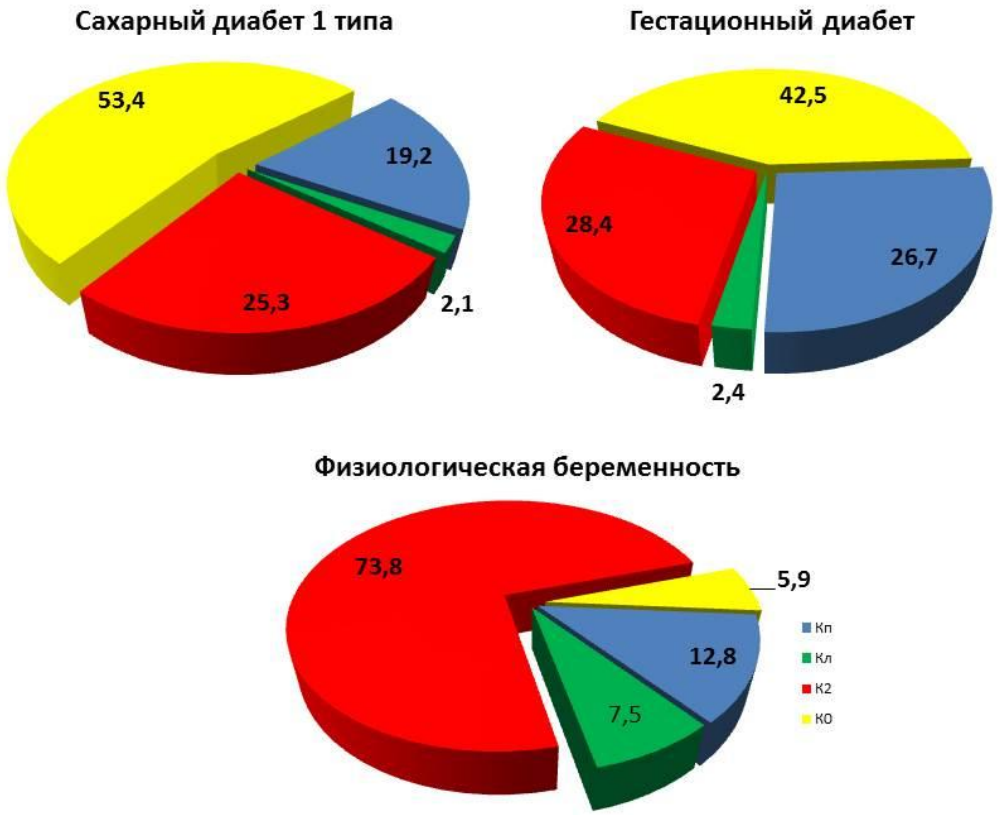


Рисунок 18. Особенности сократительной активности матки в родах у беременных с сахарным диабетом 1 типа, гестационным сахарным диабетом и физиологическим течением. Представлены абсолютные и относительные величины

Таким образом, нами обнаружено, что возбудимость правых отделов матки накануне родов выше, чем левых у беременных всех обследованных групп. Двусторонние маточные сокращения являются предиктором созревания родовых путей и их готовности к физиологическим родам. Нами установлено, что при различных формах сахарного диабета у беременных значительно чаще отсутствует изометрическая маточная активность, что приводит к развитию аномалий сократительной активности матки в родах.

4.5. Особенности интеграции функциональных и биохимических процессов у беременных обследуемых групп

Для изучения интегративных связей между функциональными и биохимическими показателями маточно-плацентарно-плодового комплекса был проведен корреляционный анализ. Параметры, включенные в анализ: показатели КЩС (ctHB, pCO_2, pH, pO_2, sO_2), показатели кровотока (Vs/Vd и ИР в ПМА, ЛМА, АП, СМА), степень тяжести изменений на КТГ («норма», «начальные изменения», «умеренные изменения», «выраженные изменения», «тяжелые изменения»), некоторые формы маточной активности (правосторонняя, левосторонняя, двусторонняя и отсутствие сократительной активности), а также уровень ФНО-α, ТФР-β, ИЛ-1β, окситоцина и релаксина в крови беременных.

В III триместре у пациенток с физиологическим течением беременности обнаружены положительные корреляционные связи между показателями кривых скорости кровотока в Кп и Кл ($r=0,7;p<0,036$); показателями кривых скорости кровотока в Кп и уровнем ФНО-α ($r=0,8;p<0,05$); показателями кровотока в артерии пуповины и нормальными показателями КТГ ($r= -0,9; p<0,046$).

В III триместре у беременных с сахарным диабетом 1 типа выявлено наибольшее число коррелятивных связей: между показателями кривых скорости кровотока в Кп и Кл ($r=-0,8; p<0,026$); между показателями кровотока в Кп и «отсутствием маточной активности» ($r=0,5; p<0,047$); между «выраженными изменения КТГ» и уровнем ТФР-β ($r=-0,7; p<0,046$); между «тяжелые изменения КТГ» и ТФР-β ($r=-0,6; p<0,05$); ИЛ-1β ($r=-0,9; p<0,003$); между уровнем окситоцина в крови беременной и К2 ($r=0,9; p<0,036p<0,002$); между уровнем релаксина и отсутствием К0 ($r=0,4; p<0,038$); показателем pCO_2 и «выраженные изменения КТГ» ($r=0,5; p<0,036$); «тяжелые изменения КТГ» и показателем pO_2 ($r=-0,8;p<0,001$).

В III триместре для беременных с гестационным диабетом беременности были характерны следующие корреляции: между показателями кривых скоростей кровотока в правой и левой маточных

артериях (r=-0,9; p<0,001); между показателями кровотока в правой маточной артерии и паттерном «правосторонняя контрактильная активность матки» (r=-0,8; p<0,003); между паттерном «тяжелые изменения КТГ» и ТФР-β (r=-0,8; p<0,0003); между уровнем релаксина и отсутствием сократительной активности матки (r=0,9; p<0,002); показателем pCO_2 и «выраженные изменения КТГ» (r =0,4; p<0,05).

В I периоде родов у пациенток с физиологической беременностью были выявлены корреляции между показателями кровотока в артерии пуповины и показателем pCO_2 (r=-0,6; p<0,03), паттерном двусторонней маточной активности и уровнем ФНО-α (r=-0,4; p<0,05), показателями кровотока в артерии пуповины и нормальными показателями КТГ (r=-0,8; p<0,027).

У пациенток с сахарным диабетом 1 типа в I периоде родов выявлены корреляции: между признаком «тяжелые изменения КТГ» и pCO_2 (r=0,8; p<0,026); между паттерном «тяжелые изменения КТГ» и показателем pO_2 (r=-0,9; p<0,006); между уровнем окситоцина и двусторонним паттерном маточной активности (r=0,9; p<0,038); паттерном «тяжелые изменения КТГ» и отсутствием контрактильной активности (r=0,9; p<0,036; p<0,001).

Для пациенток с гестационным диабетом в I периоде родов были установлены следующие корреляции: между паттерном «тяжелые изменения КТГ» и pCO_2 (r=0,5; p<0,027); между паттерном «тяжелые изменения КТГ» и показателем pO_2 (r=-0,8; p<0,005); между уровнем окситоцина и двусторонним паттерном маточной активности (r=0,9; p<0,001); между уровнем окситоцина и отсутствием маточной активности (r=-0,8; p<0,0026); паттерном «тяжелые изменения КТГ» и отсутствием контрактильной активности (r=0,4; p<0,05).

Таким образом, в результате проведенного исследования было обнаружено, что степень выраженности аномалий сократительной

способности матки выражается в интенсивности продукции провоспалительных факторов роста в третьем триместре, таких как ИЛ-1β, ФНО-α, ТФР-β, которые находятся в прямой корреляции с продукцией релаксантов (окситоцина и релаксина), от которых зависит интенсивность маточных сокращений (рисунок 19).

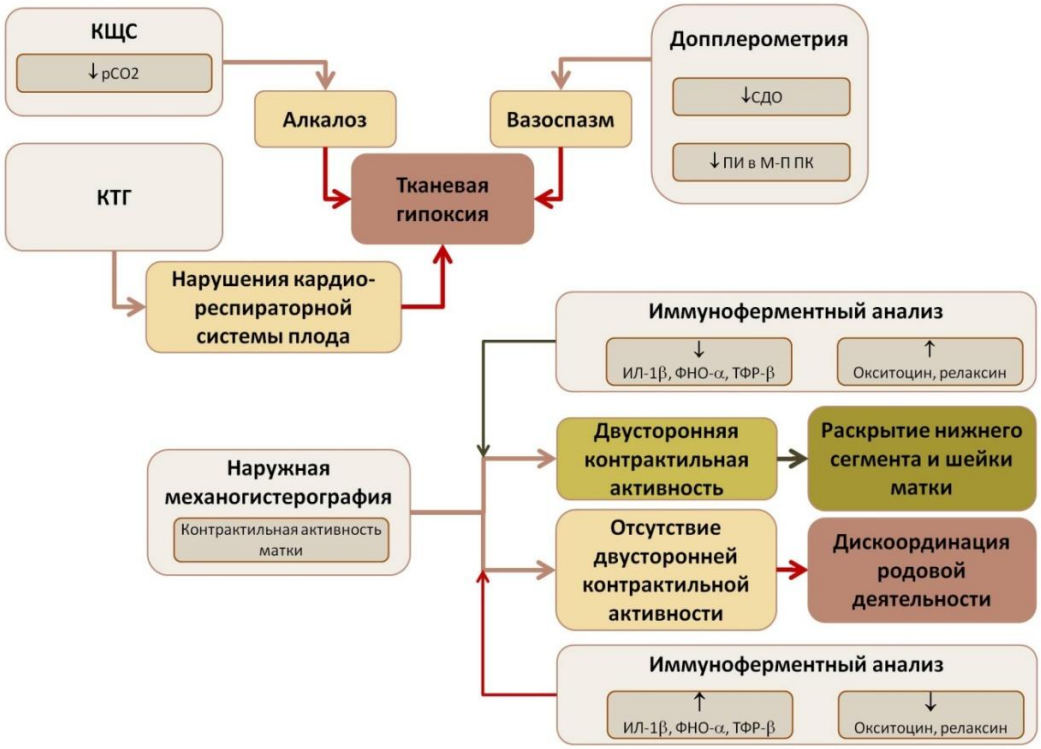


Рисунок 19. Взаимосвязь функциональных показателей и биоактивных веществ у женщин с сахарным диабетом 1 типа и гестационным сахарным диабетом

Следует отметить, что при проведении корреляционного анализа между функциональными и биохимическими показателями маточно-плацентарно-плодового комплекса было обнаружено наличие сильных и средней силы взаимосвязей между уровнем ФНО-α, ТФР-β, ИЛ-1β, а также содержанием окситоцина, релаксина и функциональными показателями МППК, что отражает молекулярную основу акушерской патологии и служит доказательством ценности этих показателей в диагностике нарушений, возникающих при сахарном диабете.

На основании этого нами были разработаны методы прогнозирования развития аномалии родовой деятельности у женщин с СД 1 типа и ГСД и тактики ведения родов у пациенток представленных групп с использованием биохимических маркеров (рисунок 20, 21).

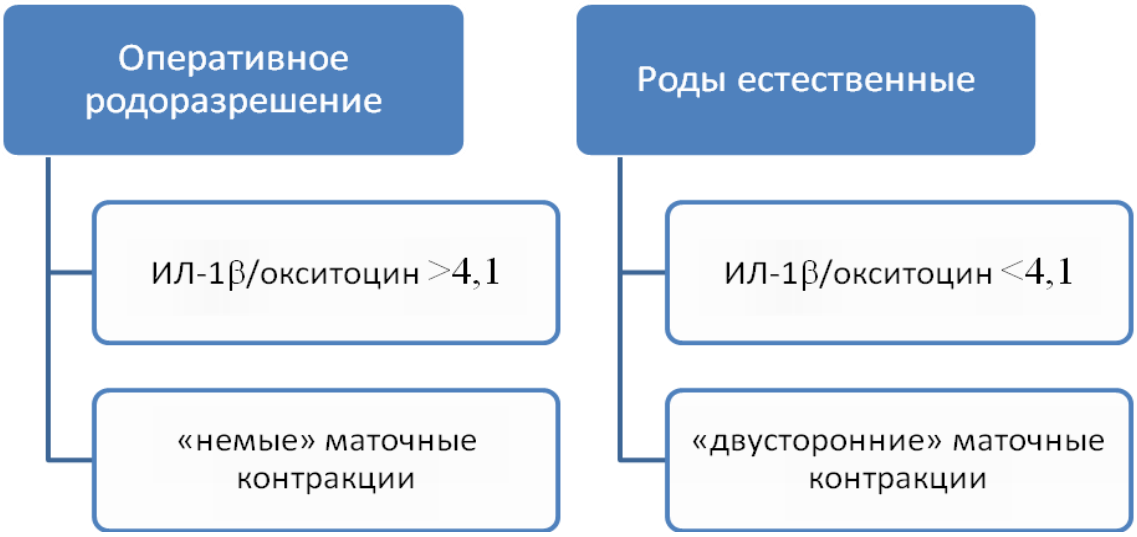


Рисунок 20. Алгоритм прогноза развития аномалии родовой деятельности у беременных с СД 1 типа

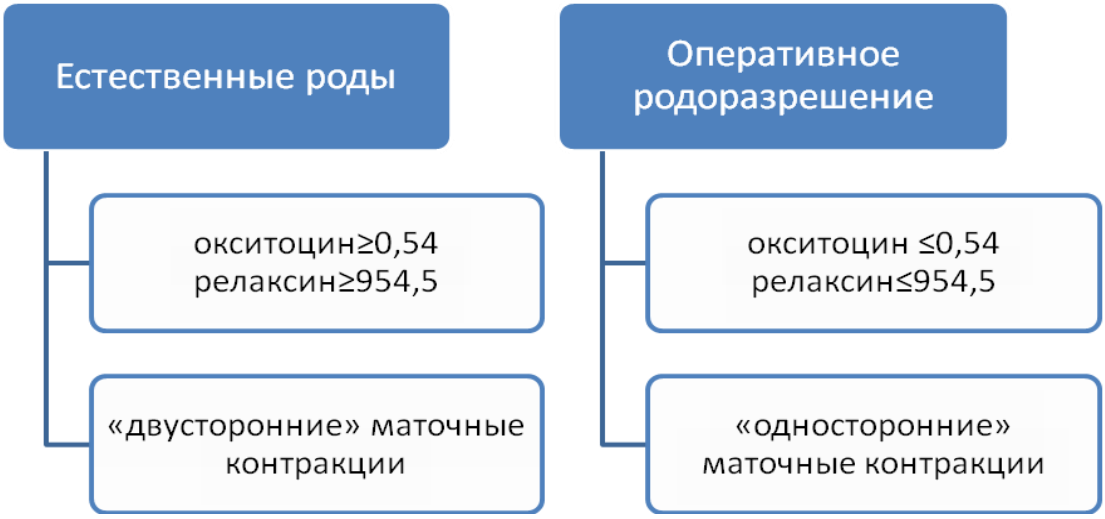


Рисунок 21. Алгоритм прогноза развития аномалии родовой деятельности у беременных с ГСД и физиологическим течением беременности

Использованные нами диагностические тесты для оценки эффективности прогнозирования тактики ведения родов при сахарном диабете 1 типа и ГСД показали определенную чувствительность и специфичность. Так, чувствительность теста определения окситоцина

составляет 90,2%; определения релаксина – 81,5%; ИЛ-1β – 88,3%. Специфичность данных методов определения: для окситоцина – 79,2%; релаксина – 85,6%; ИЛ-1β – 82,3%.

4.6. Сравнительная характеристика клинических особенностей течения родов у женщин исследуемых групп

Анализ исхода родов в обследуемой выборке показал, что преждевременные роды достоверно выше в группе беременных с СД 1 типа (6,1%), в сравнении с группой контроля и ГСД (2,0% и 4.3% соответственно) (таблица 29).

Таблица 29

Исходы родов в обследуемой выборке

Исходы родов	I группа (контрольная) n=204		II группа (СД 1 типа) n=196		III группа (ГСД) n=212	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Роды в срок	**200**	98	**184**	93,9	**203**	95,7
ПР (34-36^{+6} нед)	**4**	2,0	**12**	6,1*	**9**	4,3

Примечания: * – статистическая значимость относительно контрольных величин ($p<0,05$)

Поскольку целью нашей работы было разработать новые подходы к прогнозированию аномалий родовой деятельности у женщин с сахарным диабетом, на основании изучения цитокинов и релаксантов, опосредующих сократительную активность матки. Одним из фрагментов нашей работы явилось сравнительное изучение частоты акушерских осложнений в родах с применением предложенного алгоритма прогноза развития аномалии родовой деятельности и без его использования.

Для этого в 37 недель у беременных с СД 1 типа и ГСД проводился забор крови для определения уровня цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α, ТФР-β), а также окситоцина и релаксина. Женщины, родившие преждевременно, из

дальнейшего исследования были исключены. Материалом исследования служила сыворотка крови, взятая накануне родов у женщин основных и контрольной группы. В качестве контроля использованы сыворотка крови женщин с неосложненной беременностью в этот же период. Для проведения сравнительного анализа исходов родов методом «Монета» группы беременных с СД 1 типа и ГСД были разделены на подгруппы: СД 1тип IIа – женщин, у которых использовался коэффициент в алгоритме принятия решения о способе родоразрешения и СД 1 тип IIв, у которых он не использовался. Таким же образом были созданы подгруппы в группе беременных с диабетом, развившимся во время беременности: ГСД IIIа и ГСД IIIв (рисунок 22).

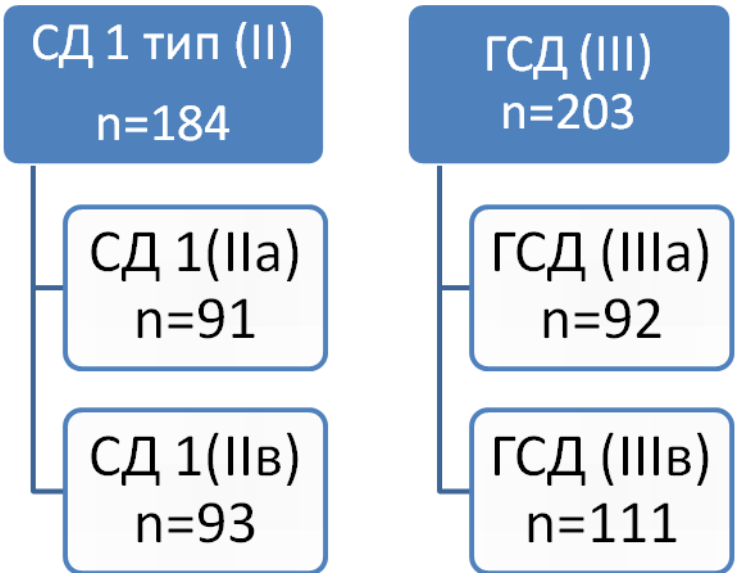


Рисунок 22. Подгруппы сравнения с использованием предложенного алгоритма тактики ведения родов (IIа и IIIа) и без использования (IIв и IIIв)

Всем беременным была проведена оценка количества околоплодных вод по данным ультразвукового исследования. В контрольной группе (с физиологическим течением гестационного процесса) у всех пациентов было нормоводие. У 12 (6,5%) беременных с СД I типа и у 7 (3,4%) человек с диабетом развившемся во время беременности выявлено умеренно выраженное многоводие, индекс амниотической жидкости

(ИАЖ) составил 27±2,5 см. У одной пациентки 3 группы выявлено многоводие с ИАЖ 32 см.

При ультразвуковом исследовании амбилатеральное расположение плаценты было преимущественным во всех клинических группах и составило: в контрольной группе – 106 (52,9%)беременных, СД 1 типа – 103 (55,8%) беременных, ГСД – 116 (57,1%) беременных. При этом переднее и заднее расположение плаценты было в среднем одинаковым. Правостороннее расположение плаценты в группах распределено следующим образом: в контрольной группе – 41 (20,6%) беременная, СД 1 типа – 43 (23,3%), ГСД – 46 (22,5%) беременных. Левостороннее расположение плаценты в группах было распределено следующим образом: в контрольной группе – 53 (26,5%) беременных, СД 1 типа – 38 (20,9%), ГСД – 41 (20,4%) беременная. Степень зрелости плаценты перед родами была во всех группах 3 степени.

Таким образом, достоверных отличий в расположении плаценты и степени зрелости перед родами не выявлено.

На следующем этапе составлялся план ведения родов. Показанием для планового оперативного родоразрешения явилось: тазовое предлежание плода у первобеременных женщин, незрелые родовые пути, заболевания, требующие исключения потуг (миопия), крупный плод (признаки диабетической фетопатии у плода). Оперативное родоразрешение проводилось в сроки, максимально приближенные к естественным родам.

Для принятия решения о методе родоразрешения, беременным была проведена оценка состояния степени зрелости родовых путей по шкале Bishop [134] и состояния плода (показатели допплерометрии и кардиотокографии). С использованием шкалы Bishop и он-лайн калькулятора
http://perinatology.com/calculators/Bishop20Score20Calculator.htm
осуществлялась оценка состояния родовых путей (таблица 30).

Таблица 30

Оценка состояния шейки матки по шкале Bishop E.H., 1964

Признак	Степень «зрелости», балл			
	0 баллов	**1 балл**	**2 балла**	**3 балла**
Раскрытие матки, см	0	1-2	3-4	>5-6
Сглаженность шейки матки, %	0-30	40-50	60-70 %	> 80
Место нахождения предлежащей части плода	-3	-2	-1 или 0	> +1-+2
Консистенция шейки матки	Плотная	Размягчена	Мягкая	Мягкая
Положение шейки матки (по отношению к оси таза)	Кзади	Кпереди	Кпереди	Срединное

При оценке состояния родовых путей использовали разработанные критерии Сидоровой И.С. и соавт.: полная неготовность к родам шейки матки – 0-5 баллов, недостаточная готовность к родам – 6-8 баллов, 9-13 баллов – «зрелая» шейка матки [105].

Последовательность и кратность исследований были одинаковыми.

Все беременные, идущие на естественные роды, имели оценку 9-13 баллов. Беременные контрольной группы и с ГСД поступали в родильное отделение с началом родовой деятельности. Роды велись под кардиомониторным контролем. Показанием для экстренного родоразрешения было со стороны плода: острая гипоксия (изменение в частоте сердечного ритма плода, брадикардия, изменение базального ритма, появление децелераций на схватку), со стороны матери: дискоординация родовой деятельности, клинически узкий таз (таблица 31).

Таблица 31

Способ родоразрешения пациенток обследованных групп

Способ родоразрешения	I группа (контрольная) n=200				II группа (СД 1 типа) n=184				III группа (ГСД) n=203			
	Iа n=90		Iв n=110		IIа n=91		IIв n=93		IIIа n=92		IIIв n=111	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%

естественные	76	84,4	86	78,1	48	52,7	22	23,7	65	70,6	75	67,6
оперативные плановые	14	15,6	13	11,8	28	30,8*	27	29,0*	25	27,2*	23	20,7*
Оперативные экстренные	0	0	10	9,1	15	16,5*	44	47,3*	2	2,2*	13	11,7*

***** – статистическая значимость относительно контрольных величин ($p<0,05$)

Установлено, что у женщин с физиологической беременностью в 78% случаев роды были осуществлены естественным путем. Использование результатов, полученных при исследовании уровня окситоцина и релаксина у беременных с физиологичкским течением беременности и родов и с ГСД, а у беременных с сахарным диабетом 1 типа окситоцина и ИЛ-1β, в дополнение к общепринятым методам позволило снизить количество оперативных родоразрешений, связанных с развитием аномалии родовой деятельности. Частота экстренного кесарева сечения в группе с СД 1 типа снизилась на 30,8%, в группе с ГСД на 9,5%. Показания для экстренного родоразрешения представлены в таблице 32.

Таблица 32

Показания для экстренного оперативного родоразрешения

Способ родоразрешения	I группа (контрольная) n=200				II группа (СД 1 типа) n=184				III группа (ГСД) n=203			
	Iа n=0		Iв n=10		IIа n=15		IIв n=44		IIIа n=2		IIIв n=13	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Острая гипоксия плода	0	0	6	60,0	6	40,0*	10	22,7	1	50,0*	5	38,5
Дискоординация родовой деятельности	0	0	0	0	0	0	21	47,7*	0	0	2	15,4*
Клинически узкий таз	0	0	4	40,0	9	60,0*	13	29,6	1	50,0	6	46,1*

***** – статистическая значимость относительно контрольных величин ($p<0,05$)

Случаев развития дискоординация родовой деятельности в группах с применением предложенного алгоритма прогноза развития аномалии родовой деятельности не наблюдалось.

Нами также был проведен анализ антропометрических данных новорожденных обследуемых групп (таблица 33).

Таблица 33

Антропометрические данные новорожденных обследуемых групп

Антропометрические данные	I группа (контрольная) n=200	II группа (СД 1 типа) n=184	III группа (ГСД) n=203
Рост (см)	52±1,0	53±1,0	52±1,0
Вес (гр)	3420±161	4352±112*	4171±185*
Окружность головы (см)	35±1,0	34±1,0	34±1,0
Окружность грудной клетки (см)	34±1,0	36±1,0	35±1,0

***** – статистическая значимость относительно контрольных величин ($p<0,05$)

В группе пациентов с СД I типа все новорожденные имели массу тела более 4000 гр. В группе с гестационным СД у 182 (89,8 %) новорожденных масса тела так же превысила 4000 гр. Рост новорожденных во всех клинических группах не имел достоверных отличий. Однако выявлено увеличение окружности грудной клетки у новорожденных в обеих группах с СД на 1-2 см относительно окружности головки ребенка.

Таким образом, использование данного способа позволяет своевременно осуществлять адекватную акушерскую тактику с целью снижения риска возникновения осложнений у матери и плода.

ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сахарный диабет является причиной целого комплекса функциональных и биохимических нарушений, и весьма негативным фактором для беременности и составляет 7,5% – СД 1 типа, СД 2 типа – 5% и диабет, развившийся во время беременности (ГСД) – 87% [11].

Распространенность гестационного сахарного диабета увеличилась в последнее время с 7,2% до 11,3% и была самой высокой среди женщин с ожирением. В настоящее время современная тенденция к росту числа беременных, больных диабетом, делает актуальным изучение данной проблемы.

Для всех изученных нами в сыворотке крови цитокинов при физиологических родах характерно увеличение содержания к концу родов, особенно это касается ФНО-α и ИЛ-1β (в среднем в 2,5 раза) и ТФР-β (на 60%), т.е. накануне родов их уровень был низким.

Действие цитокинов во время родов на так называемые «метаболические мишени», свидетельствует об их возможном участии в различных функциях эндотелия сосудов матки, и необходимо для обеспечения полноценного функционирования данного процесса.

При физиологических родах уровень окситоцина был повышен накануне родов (на 32%), а известный как «гормон родов» релаксин немного увеличивался накануне начала родового акта (на 27%).

Из вышесказанного следует, что для сохранения и развития нормальной родовой деятельности необходим определённый уровень компонентов, увеличивающих сократительную активность матки и релаксантов, что выразилось в повышении накануне родов уровня окситоцина и релаксина, и снижении уровня ИЛ-1β, ФНО-α и ТФР-β.

Если происходит изменение физиологического баланса между изученными нами биоактивными компонентами, то происходит истощение компенсаторно-приспособительных возможностей женского организма,

приводящих к формированию осложнений, возникающих в процессе родов.

Воспаление, как известно, является одним из важных компонентов различных сосудистых заболеваний, к которым относится и сахарный диабет, при этом изменяется уровень провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α и ИЛ-β [164].

В группе женщин с гестационным сахарным диабетом до наступления родов нами были выявлены существенные изменения в уровне ИЛ-1β, ФНО-α и ТФР-β (их уровень снижался на 44%, 36% и 22% соответственно), а уровень окситоцина и релаксина, напротив, увеличивался на 46% и 30% соответственно, что указывает на то, что релаксанты запускают последовательные реакции, приводящие к сокращению матки.

Известно, что гестационный сахарный диабет опосредованно связан с процессами воспаления в трофобласте и усилением провоспалительной секреции цитокинов [125]. Накануне родов их уровень был низким, а после возрастал. Напротив, продукция релаксантов до родов была увеличена, что в данных условиях могло стимулировать секрецию простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$.

Известно, что окситоцин выполняет в организме различные функции, в том числе связанные с родами, его биосинтез происходит в паравентрикулярных и супраоптических ядрах гипоталамуса [167].

Окситоцин является ключевым компонентом при беременности, а также при формировании костей, гликемии, мужской сексуальности. Окситоцин необходим при всех перечисленных состояниях, но это не «волшебная пуля» [146].

У некоторых пациенток он угнетает действие холинэстеразы, вследствие чего, усиливается эффект ацетилхолина. Введение окситоцина

противопоказано при гипоксии, плацентарной недостаточности, асфиксии и задержке внутриутробного развития [154].

Содержание релаксина в процессе родов у женщин с диабетом, развившемся во время беременности также было увеличено.

Изменения, которые наблюдались после родов в группе женщин с гестационным сахарным диабетом, имели разнонаправленный характер по сравнению с изменениями до родов.

Так, уровень окситоцина достоверно уменьшался на 59%, а релаксина имел тенденцию к уменьшению. Содержание ФНО-α и ИЛ-1β также снижалось (на 49% и 43%) соответственно, и только уровень ТФР-β в этой группе женщин достоверно увеличивался (на 38%) после окончания родов. Известно, что ТФР-βможет влиять на активностьNO-синтазы (ингибировать её активность) и генерацию оксида азота, а также на продукцию других цитокинов, таких как ЭФР, ФНО-α, ИЛ-1β, что и является одной из причин модификации молекулярно-клеточной регуляции в плаценте [189].

Что касается беременной, роженицы, страдающей СД 1 типа, а так же ее плода и новорожденного, то следует отметить, что у них в той или иной степени нарушен гормонально-метаболический гомеостаз. Степень этого нарушения зависит от разных причин, таких как, от компенсации диабета у матери во время беременности и родов, от длительности заболевания и присоединившихся к нему осложнений.

У женщин с СД 1 типа важным аспектом родоразрешения служит профилактика нарушений сократительной активности матки [96].

Как указывалось выше, известно, что воспаление играет важную роль в инициации родов [140]. При беременности, осложненной СД 1 типа, зрелость шейки матки является обязательным фактором, влияющим на готовность беременной к родам. При этом с началом и прогрессированием

родовой деятельности наблюдается высокий уровень некоторых цитокинов, в том числе ТФР-β, ФНО-α и ИЛ-1β.

У женщин с сахарным диабетом 1 типа накануне наступления родов наблюдалось значительное повышение ИЛ-1β (в 2,7 раза), а также достоверное увеличение ТФР-β и ФНО-α (в среднем на 53%), связанное, очевидно, с развивающейся дискоординацией родовой деятельности до родов и являющееся одним из важных факторов развития в последующем аномалии родового акта у женщин этой группы.

По данным [131] ИЛ-1 играет значительную роль придиабетической ретинопатии, и оказывает определенное влияние на микроглиальные и макроглиальные клетки.

Поскольку факторы роста, подобно другим цитокинам, относятся к первичным мессенджерам, действующим на уровне поверхности клеток-мишеней, то рецептор, воспринимающий их сигнал должен инициировать образование промежуточных соединений, запускающих внутриклеточные процессы, к таким первичным мессенджерам относятся цитокины ТФР-β, ЭФР, ФНО-α [86].

В работе Ф. Вонг и Ли Вэнь [201] авторы обращают внимание на то, что β-клетки поджелудочной железы женщин с сахарным диабетом усиленно секретируют рецепторы ИЛ-1β, которые связываются с цитокинами ИЛ1-β и ФНО-α. Последние ингибируют секрецию инсулина, но в то же время индуцируют апоптоз.

Группа авторов [171; 173; 202], в своих работах указывают на то, что причиной увеличенной продукции еще одного цитокина ТФР-β при сахарном диабете могут быть гипергликемия и резистентность к инсулину.

Следует отметить, что динамика факторов клеточной биорегуляции после родов у женщин данной группы отличалась от таковой у рожениц до родов. Выраженные изменения имел уровень ИЛ-1β (он уменьшается на

67%), также снижалось содержание ФНО-α и ТФР-β в среднем на 35% по сравнению с физиологическими родами.

Имеются работы, в которых указывается на то, что ингибирование секреции ИЛ-1β приводит к ослаблению воспалительной реакции и в конечном итоге к уменьшению гибели клеток, вызванных ФНО-α (его секреция значительно уменьшалась) (179).

Одним из звеньев патогенеза данного заболевания является избыток или недостаток продукции данных цитокинов [101; 118]. Как известно, действие провоспалительных цитокинов заключается в активации адаптивного иммунитета, модификации регуляции Т-клеток и их индукции. Тем самым нарушаются функции β-клеток, их пролиферация и жизнеспособность. В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаниях блокада ФНО-α приводила к умеренному и достоверному улучшению гликемии, потребности в инсулине и улучшении β-клеточной функции [172].

Таким образом, на последующих этапах независимо от инициирующих агентов в островках развивается полная инсулиновая недостаточность в результате деструкции и уменьшения количества β-клеток вплоть до полного их исчезновения [121].

Изменение секреции основных провоспалительных интерлейкинов, таких как ИЛ-1β во время беременности, осложненной сахарным диабетом, наблюдается и при дисбалансе окситоцина, продукция которого в гестационных тканях может ингибироваться под действием интерлейкинов [107; 147].

Продукция окситоцина в группе женщин с сахарным диабетом 1 типа накануне родов значительно снижалась на 76%, по сравнению с физиологическими родами, уровень релаксина имел лишь тенденцию к снижению в этой группе женщин.

Окситоцин, как известно, вызывает сокращение гладкой мускулатуры матки, а также он стимулирует рилизинг пролактина [61; 106].

После родов уровень окситоцина у женщин этой группы снижался на 24%, а содержание релаксина, напротив, увеличилось на 32% относительно физиологических родов.

Показано, что в миометрии беременных женщин с инсулинозависимым сахарным диабетом были обнаружены функциональные дефекты в механизмах сигнализации аденолицилазы инсулина и релаксина, которые могут привести к нарушениям процесса трансдукции сигнала указанных веществ [169].

В настоящее время выяснена роль проводящей системы, функционирующей во время родов. Показано, что действие релаксантов осуществляется через различные механизмы, в результате чего снижается концентрация Ca^{2+} внутри гладкомышечных клеток [32].

Релаксин и инсулин в настоящее время считаются представителями одного суперсемейства (из-за наличия существенных биохимический гомологий), они являются лигандами для различных рецепторов и систем передачи сигналов, а именно тирозинкиназы и G-белковых рецепторов. На самом деле, релаксин не имитирует метаболические эффекты инсулина, он традиционно рассматривается как репродуктивный гормон, участвующий в процессах развития родовой деятельности, а также способствует при диабете беременных развитию сосудистых осложнений [130].

Проанализировав полученные результаты, мы получили возможность определить биомаркеры тактики ведения родов при изученных осложнениях беременности с помощью корреляционного и логистического регрессионного анализа, а также с применением ROC-анализа.

Корреляционный анализ был проведен методом квадратов или Пирсона и методам ранговой корреляции (Спирмена).

В результате корреляционного анализа нами установлены следующие взаимозависимости.

Так, в группе женщин с СД 1 типа наиболее высокая корреляционная взаимозависимость выявлена между уровнем ИЛ-1β и окситоцином (r=0,88; P<0,003) до начала родовой деятельности (рисунок 23). Изменение секреции основных провоспалительных интерлейкинов, таких как ИЛ-1β во время осложненной беременности наблюдается при дисбалансе половых стероидов, к которым относится и окситоцин.

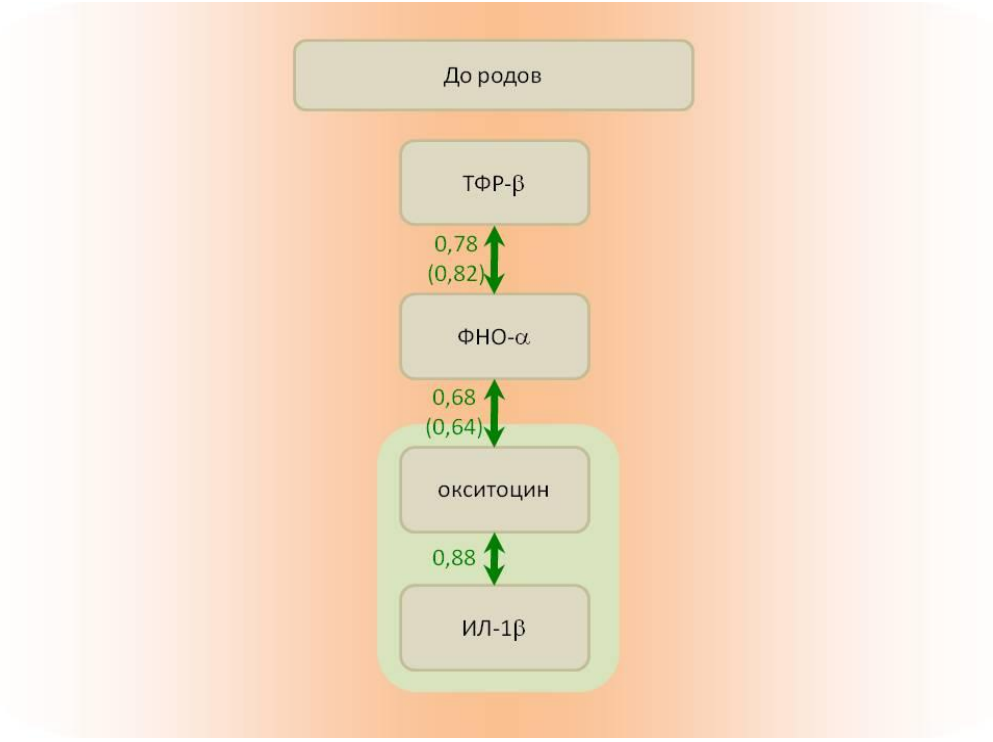


Рисунок 23. Корреляционные связи изученных биоактивных веществ у женщин с сахарным диабетом 1 типа до родов (p<0,001)

До наступления родов высокая корреляционная взаимозависимость отмечалась между показателями ТФР-β и ФНО-α (r=0,78; p<0,001), а также между ФНО-α и окситоцином (r=0,68; p<0,003). ТФР-β является цитокином системного действия, регулирующим пролиферацию и инвазию цитотрофобласта.

В данный момент представлено большое количество работ, указывающий на определенную роль ФНО-α на ранних этапах гестации в регуляции процессов апоптоза [179].

Для определения биомеркеров указанного осложнения беременности и тактики родоразрешения, кроме корреляционного анализа, был проведен ROC-анализ и только последний позволил определить маркеры данного заболевания и тактику ведения родов у женщин с сахарным диабетом. Полученный в результате этого анализа высокий коэффициент корреляции ($r=0,88$; $p<0,003$) позволили использовать отношение ИЛ-1β/окситоцин, которое легло в основу изобретения «Способ выбора тактики ведения родов у женщин при сахарном диабете» (получен патент № RU2649778 C1 от 04.04.2018) [51].

В процессе статистической обработки полученных данных мы разбили их на 2 подгруппы: все данные, полученные до наступления родов – 1 подгруппа (СД I и ГСД) и данные полученные после окончания родов – 2 подгруппа (СД I и ГСД) (рисунок 24, 25).

Следует отметить, что мы получили те же корреляционные связи, что и при их обработке по группам (сахарный диабет 1 типа и гестационный сахарный диабет), но они были менее значимы. Так, взаимосвязь между ТФР-β и ФНО-α была равна ($r=0,51$; $p<0,0036$), а между ФНО-α и окситоцином ($r=0,52$; $p<0,003$) и только между окситоцином и ИЛ-1β взаимозависимость осталась такой же, как и при расчете в основной группе (с сахарным диабетом 1 типа, $r=0,88$; $p<0,0036$).

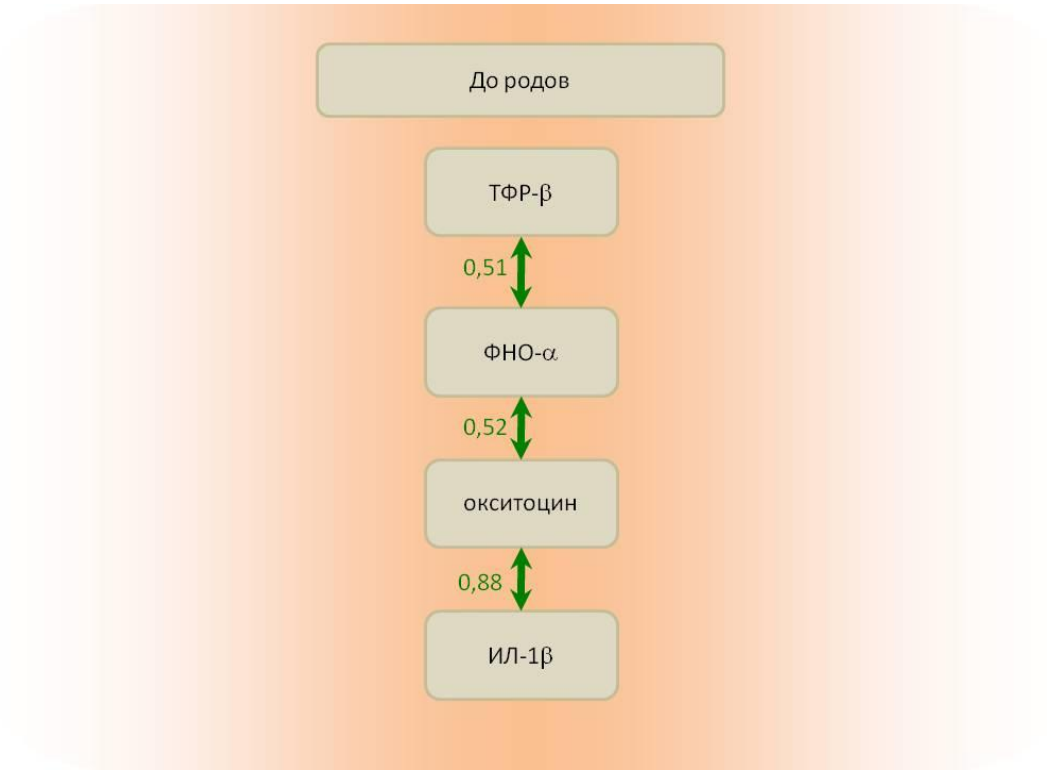


Рисунок 24. Корреляционные связи изученных биоактивных веществ у женщин с сахарным диабетом 1 типа и гестационным до родов. Общая выборка (p<0,005)

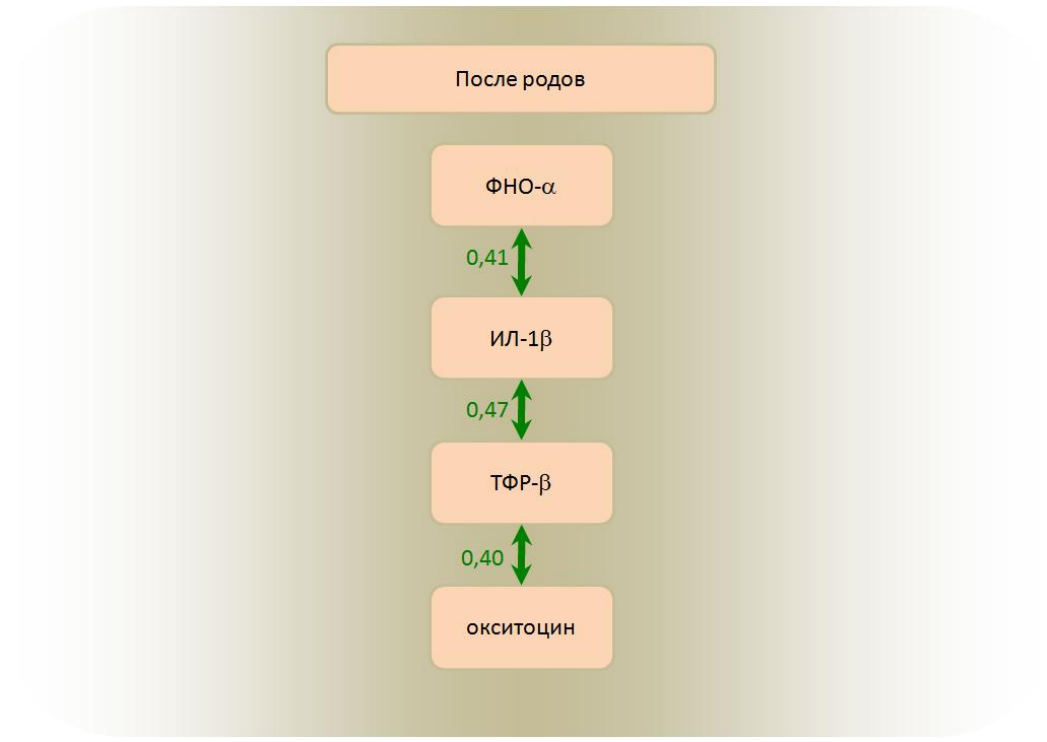


Рисунок 25. Корреляционные связи изученных биоактивных веществ у женщин с сахарным диабетом 1 типа и гестационным после родов. Общая выборка (p<0,005)

После завершения родов корреляционные связи остались теми же, что и общей обработке данных по группам, но взаимозависимость была у них слабой: между ФНО-α и ИЛ-1 β($r=0,41$; $p<0,05$), и между ИЛ-1β и ТФР-β ($r=0,47$; $p<0,005$) и между ТФР-β и окситоцином ($r=0,40$; $p<0,05$).

Так, известно, что ФНО-α, активирующий синтез большого числа интерлейкинов вызывает апоптоз при повышенном своем содержании. Но в то же время, в определённых условиях, этот цитокин проявляет защитные функции для эндотелиальных клеток и тем самым повышает их жизнедеятельность.

Известна роль этого цитокина, как вазоконстриктора, действующего на сосуды плаценты и снижая в ней кровоток [156; 21].

К потере беременности при сахарном диабете может привести и повышенная секреция ТФР-β, что можно рассматривать как одно из патогенетических звеньев в цепи возникших нарушений у беременной женщины [157].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность и диабет, как уже указывалось, оказывают отрицательное влияние друг на друга и являются важной проблемой, как в медицинском, так и в социальном аспекте, что определяет беременных женщин, больных СД 1 типа и ГСД, а также их новорожденных в группу высокого риска по заболеваемости и смертности.

Следует отметить, что в данных осложнениях беременности при изменении синхронности действия изученных цитокинов и релаксантов важная роль принадлежит ФНО-α, ТФР-β и ИЛ-1β, а также окситоцину и релаксину.

Можно полагать, что выявленные нами корреляции и проведенный ROC-анализ позволили не только говорить об общих признаках в регуляции родовой деятельности, но и о наличии специфических взаимозависимостей для каждого изученного осложнения беременности. Нами были определены маркеры, позволившие прогнозировать течение беременности и тактику ведения родов при изученных осложнениях.

Так, у женщин с диабетом, развившемся во время беременности накануне родов выявлены однонаправленные изменения в уровне окситоцина и релаксина, а также в продукции ИЛ-1β, ТФР-β и ФНО-α с физиологическими родами, что даёт возможность принять решение о проведении родов через естественные родовые пути.

В группе женщин с сахарным диабетом 1 типа, рассчитанный нами коэффициент отношения ИЛ-1β/окситоцин, позволяет принять решение о проведении родов путем кесарева сечения у этих беременных (получен патент № RU2649778C1 от 4 апреля 2018г., «Способ выбора тактики ведения родов у женщин при сахарном диабете»).

Нами также был проведен корреляционный анализ между функциональными и биохимическими показателями маточно-плацентарно-плодового комплекса (МППК).

Таким образом, для сахарного диабета 1 типа и развившегося во время беременности (ГСД) характерно нарушение многокомпонентных механизмов регуляции метаболических и физиологических процессов, приводящих к истощению компенсаторно-приспособительных механизмов в организме беременных женщин.

Отсутствие нормализации молекулярных механизмов регуляции процессов гестации у пациенток представленных основных групп является маркером нарушением фетоплацентарной гемодинамики и способствует поиску современных высокотехнологичных способов лечения, направленных на снижение перинатальной заболеваемости и смертности. Использование выявленных биохимических маркеров позволило прогнозировать АРД у женщин с сахарным диабетом и подтвердило их высокую информативность.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено увеличение распространенности и заболеваемости в Ростовской области сахарным диабетом в 2 раза (2014-2017 гг.). У беременных с СД 1 типа и ГСД наиболее часто встречались хронические воспалительные заболеваний (67%) и заболеваний ЖКТ (57%). Фето-плацентарная недостаточность сформировалась у 34% беременных с СД 1 типа и у 21% женщин с ГСД. Экстренное оперативное родоразрешение у беременных с СД 1 типа было проведено у 47,3% женщин, с ГСД – у 11,7%.

2. Установлены специфические изменения в соотношении биорегуляторов сократительной активности матки в сыворотке крови женщин в группе контроля и пациенток с ГСД накануне родов: снижение продукции цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ТФР-β на 96%, 85%, 60% и 36%, 44%, 22% соответственно) и повышение уровня релаксантов (релаксина и окситоцина на 27%, 32% и 30%, 45% соответственно); у пациенток с СД1 типа отмечается противоположная динамика: повышение продукции цитокинов (на 51%, 100%, 53% соответственно) и снижение уровня релаксантов (на 35%, 32% соответственно).

3. Для беременных с сахарным диабетом 1 типа и гестационным СД, характерно наличие гипоксии, обусловленной снижением уровня сатурации кислорода накануне родов и после окончания родового акта (на 14% – для СД 1 типа; на 4% – для ГСД) и снижением pCO_2 на 5% в среднем для этих осложнений беременности по сравнению с группой контроля, а также наблюдается ухудшение показателей КТГ: у женщин с сахарным диабетом 1 типа они составили 73%, у беременных с диабетом развившемся во время беременности – 60%, что свидетельствует о дистрессе плода.

4. Выявлены биохимические маркеры (ИЛ-1β и окситоцин r=0,88; релаксин и окситоцин r=0,75), имеющие сильную взаимосвязь с

контрактильной активностью матки (r=0,8). При отсутствии маточных контракций (у беременных с СД 1 типа) и/или односторонних маточных контракциях (у беременных с ГСД) определяется низкий уровень релаксантов, что свидетельствует о высокой вероятности развития аномалий родовой деятельности.

5. Для беременных с СД 1 типа установлено соотношения ИЛ-1β/ окситоцин (>4,1) позволяющее с высокой долей вероятности в сроке 37 нед. беременности прогнозировать развитие аномалии родовой деятельности; у беременных с ГСД обнаруженное повышение продукции окситоцина >0,54 пг/мл и релаксина >954,5 пг/мл позволит прогнозировать отсутствие развития аномалий родовой деятельности.

6. На основании полученных данных, разработан метод прогнозирования аномалий родовой деятельности у беременных, позволивший снизить частоту экстренного кесарева сечения в группе женщин с СД 1 типа на 30,8% и в группе женщин с ГСД – на 9,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У женщин с ГСД и СД 1 типа следует определять содержание цитокинов и релаксантов в сыворотке крови, взятой накануне родов (в 37 недель), оценить состояние плода (КТГ), сократительную активность матки (МГГ) и состояние шейки матки для решения выбора метода родоразрешения (рисунок 26).

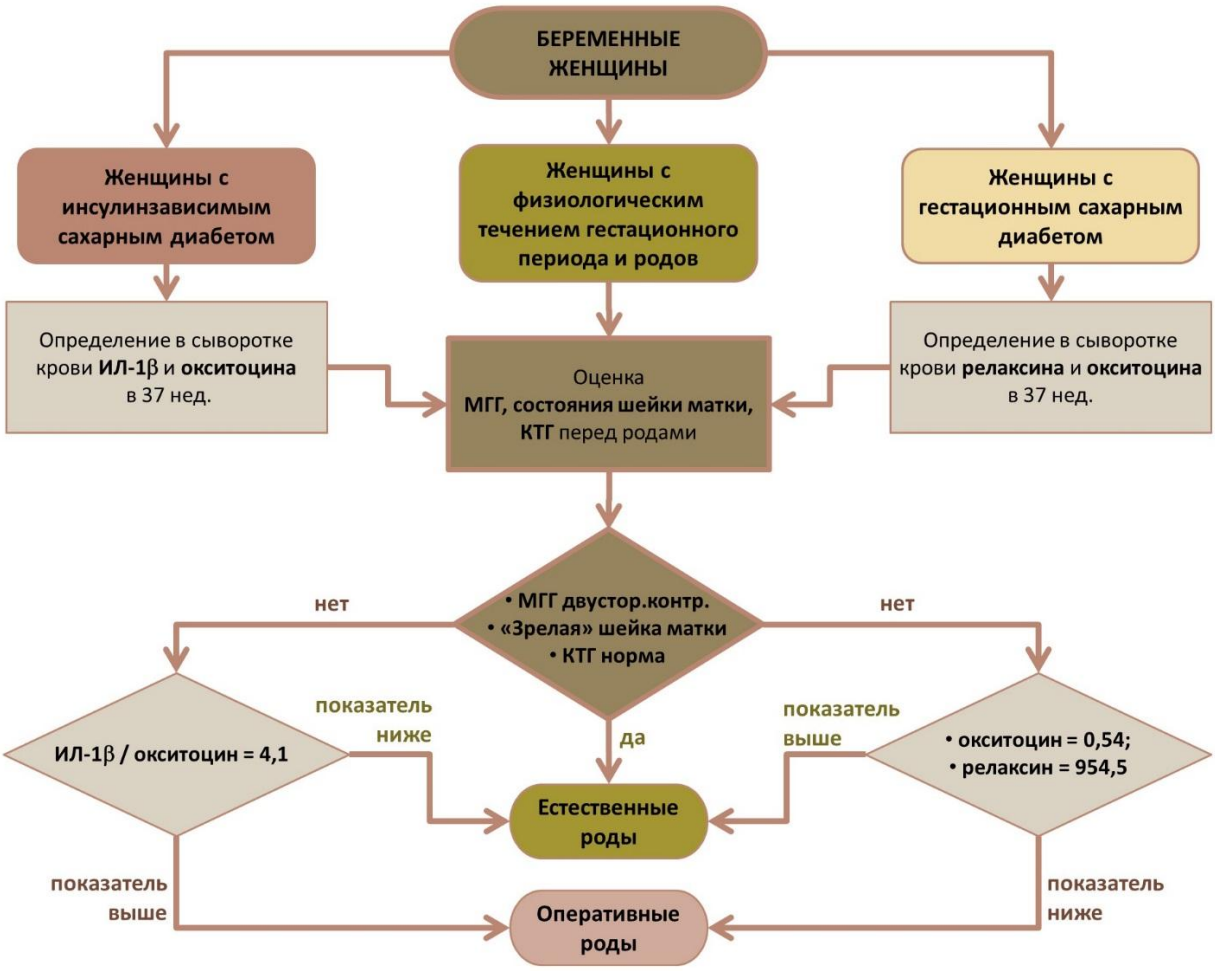


Рисунок 26. Схема для решения выбора метода родоразрешения

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСАМ – **асинхронная сократительная активность матки**

ВРТ – **вспомогательные репродуктивные технологии**

ГСД – **гестационный сахарный диабет**

СД 1 типа – **сахарный диабет 1 типа**

ИЛ – **интерлейкины**

КЩС – **кислотно-щелочное состояние крови**

КТГ – **кардиотокография**

ИЛ-1β – **интерлейкин 1β**

САМ – **сократительная активность матки**

ТФР-β– **трансформирующий фактор роста β**

ФНО-α – **фактор некроза опухоли α**

VS/VD – **систоло-диастолическое отношение**

ctHB – **общий гемоглобин**

ИР – **индекс резистентности**

ПМА – **правая маточная артерия**

ЛМА – **левая маточная артерия**

МГГ – **механогистерограмма**

АП– **артерия пуповины**

МС – **маточные сокращения**

МППК – **маточно-плацентарно-плодовый комплекс**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббасова, З.Ф. Характер течения беременности и родов у женщин с инсулинозависимым сахарным диабетом и гестозом / З.Ф. Аббасова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2007. – №5. – С. 39-43.

2. Авруцкая, В.В. Изменения в эндотелиальной системе сосудов беременных при гестозе / В.В. Авруцкая, В.И. Орлов, А.Ю. Пономарева [и соавт.] // Российский Вестник акуш.-гинек. – 2007. – № 1. – С. 4-6.

3. Авруцкая, В.В. Динамика продукции интерлейкинов у женщин с осложненным течением беременности / В.В. Авруцкая // Российский Вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 3. – С. 45-48.

4. Авруцкая, В.В. Роль цитокиновой продукции у женщин с физиологической и осложненной задержкой роста плода беременностью / В.В. Авруцкая, И.И. Крукиер, А.С. Дегтярева [и соавт.] // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 5-6.

5. Агаджанян, Н.А. Гипоксические, гипокапнические и гиперкапнические состояния / Н.А. Агаджанян, А.Я. Чижов // Учебное пособие. – М.: Медицина. – 2003. – 96 с.

6. Агеева, М.И. Характер развития и нормативные параметры артериальной гемодинамики плода / М.И. Агеева // Ультразвук и функциональная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 44-51.

7. Агеева, М.И. Возможности допплерографии в оценке степени тяжести нарушения мозговой гемодинамики и централизации кровообращения / М.И. Агеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 3. – С. 28-44.

8. Адамян, Л.В. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Н.В. Башмакова [и соавт.] // Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). – М.– 2016. – 71 с.

9. Айламазян, Э.К. Акушерство / Э.К. Айламазян / Спец. лит.: СПб. – 2005. – 527 с.

10. Айламазян, Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: Руководство: Изд. 4-е, перераб. и доп. /Э.К.Айламазян // Спб.: СпецЛит. – 2007. – 400с.

11. Айламазян, Э.К. Акушерство: национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева // М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2014. – 1200 с.

12. Аржанова, О.Н. Акушерские и патоморфологические особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом / О.Н.Аржанова, И.М.Кветной, В.О.Полякова, Р.В.Капустин, А.В.Рулева //Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 3. – С. 44-48.

13. Артюх, Ю.А. Оптимизация терапии хронической плацентарной недостаточности с использованием гипербарической оксигенации/Ю.А.Артюх // автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.01., 14.00.51. – Самара, 2009. – 22 с.

14. Арутюнян, Т.Г. Роль кортикотропин-рилизинг гормона в инициации родов / Т.Г. Арутюнян, В.А. Линде, Ж.А. Эльжорукаева // Медицинский вестник юга России. – Ростов-на-Дону. – 2013. – № 4. – С. 26-29.

15. Боровик, Н.В. Влияние беременности на микрососудистые осложнения сахарного диабета 1 типа / Н.В. Боровик, В.В. Потин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, Вып. 3. – С. 63-68.

16. Боровик, Н.В. Диабетические микрососудистые осложнения (ретинопатия и нефропатия) и беременность / Н.В. Боровик, В.В. Потин, Е.Л. Рутенбург // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, №2. – С. 75-82.

17. Боташева, Т.Л. Использование нормобарической оксигенотерапии у беременных с плацентарной недостаточностью в зависимости от стереофункциональной организации системы «мать – плацента – плод» /

Т.Л. Боташева, С.П. Крюков, Е.М. Александрова [и соавт.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6; URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27054.

18. Воскресенский, С.Л. Оценка состояния плода /С.Л. Воскресенский // Минск: Книжный дом. – 2004. – С. 260-261.

19. Гиляновский, М.Ю. Изменение мозгового кровотока плода при функциональной пробе с задержкой дыхания / М.Ю. Гиляновский, А.В. Орлов, Ю.В. Ганиковская [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 1. – С. 66-69.

20. Дворянский, С.А. Значение параметров внешнего дыхания в экспертизе состояния внутриутробного плода / С.А. Дворянский, Д.А. Спиридонов // Проблемы экспертизы в медицине. – 2004. – № 4(16). – С. 26-27.

21. Дегтярева, А.С. Роль цитокинов и агматина в развивающейся плаценте при физиологической и осложненной беременности / А.С. Дегтярева, И.И. Крукиер, Е.В. Нарежная [и соавт.]// Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 4. – С. 60-64.

22. Дедов, И.И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И.И. Дедов, В.И. Краснопольский, Г.Т. Сухих [и соавт.] // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 4-10.

23. Дедов, И.И.Сахарный диабет и репродуктивная система / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». – 2016.–276 с.

24. Дедов, И.И. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение / И.И. Дедов, Г.Т. Сухих, О.С. Филиппов [и соавт.] // Проблемы репродукции. – 2018. – № 24 (S6). – С. 115-127.

25. Демидов, Б.С. Ультразвуковая биометрия. Справочные таблицы и уравнения / Б.С. Демидов, П.А. Бычков, А.В. Логвиненко // Клинические

лекции по ультразвуковой диагностике в перинатологии / под ред. Медведева М.В., Зыкина Б.И. // М. – 1990. – С. 83-92.

26. Демидов, В.Н. Использование компьютеризированной фетометрии в диагностике гипотрофии плода / В.Н. Демидов, Б.Е. Розенфельд // УЗ-диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1995. – № 2. – С.31-39.

27. Демидов, В.Н. Значение одновременного использования автоматизированной кардиотокографии и ультразвуковой допплерометрии для оценки состояния плода во время беременности / В.Н. Демидов, Б.Е. Розенфельд, И.К. Сигизбаева // SonoAceUltrasound. – 2001. – № 9. – С. 73-80.

28. Доброхотова, Ю.Э Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с гестационным сахарным диабетом / Ю.Э. Доброхотова, А.П. Милованов, Л.Х. Хейдар [и соавт.] //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – Т. 6, № 5. – С. 37-42.

29. Доброхотова, Ю.Э. Современные аспекты седативной терапии в комплексном лечении гестоза / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава, А.В. Степанян [и соавт.] // Лечебное дело. – 2007. – № 3. – С. 68-72.

30. Доброхотова, Ю.Э.Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности / Ю.Э. Доброхотова, Т.А. Иванова, Н.В. Гуляева [и соавт.]// Российский Вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 33-37.

31. Друккер, Н.А. Влияние дисбаланса клеточных регуляторов на формирование плацентарной недостаточности у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре / Н.А. Друккер, В.А. Линде, А.С. Дегтярева [и соавт.] // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 4. – С. 69-72.

32. Ермошенко, Б.Г. Структурно-функциональные основы координации сократительной деятельности миометрия в родах (проводящая система

матки) / Б.Г. Ермошенко, И.В. Дорофеева, М.Г. Шубич // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 5. – С. 21.

33. Заманская, Т.А. Неинвазивный пренатальный мониторинг в снижении перинатальных потерь: автореф. дис. . д-ра. мед. наук: 14.01.01 / Ростов-на-Дону, 2009. – 45 с.

34. Зинчук, В.В. Участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина / В.В. Зинчук // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34, Вып. 2. – С. 33-45.

35. Иванова, О.Ю. Гемодинамичеекие предикторы осложненного течения беременности / О.Ю. Иванова // Материалы 11-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М. – 2010. – С. 81-82.

36. Калентьева, С.В. Прогнозирование аномалий родовой деятельности у первобеременных женщин на основе кардиоритмографии / С.В. Калентьева, Н.А. Барбараш, Г.А. Ушакова // Проблемы репродукции. – 2004. – № 4. – С. 61-64.

37. Канус, И.И. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у беременных с сахарным диабетом I типа / И.И. Канус, В.В. Римашевский, Т.Н. Скрипленок //Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1. – С. 34-39.

38. Клещеногов, С.А. Взаимосвязи показателей центральной геодинамики и вариабельности ритма сердца матери с течением нормальной и осложненной беременности / С.А. Клещеногов, О.И. Каньковска // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – № 3. – С. 115-121.

39. Клишо, Е.В. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе / Е.В. Клишо, И.В. Кондакова, Е.Л. Чойнзонов // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – №2. – С. 62-70.

40. Ковалёв, В.В. Физиологические основы регуляции сократительной активности матки / В.В. Ковалев, П.Б. Цывьян, Н.М. Миляева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С.10-13.

41. Ковчур, П.И. Исходы патологического прелиминарного периода / П.И. Ковчур, Г.С. Носова, Е.И. Лысенко / Материалы VIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя» // – М., 2006. – С. 114-115.

42. Кравченко, Е.Н. Факторы риска родовой травмы / Е.Н. Кравченко // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С.10-13.

43. Краснопольский, В.И. Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристики хронической плацентарной недостаточности / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Туманова [и соавт.]// Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1. – С. 13-16.

44. Крукиер, И.И. Значение сывороточных факторов роста в прогнозе формирования плацентарной недостаточности / И.И. Крукиер, А.В. Орлов, Н.А. Друккер [и соавт.] // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения: всеросс. научно-практ. конф. – С.-Петербург, 2003. – С. 223-224.

45. Крукиер, И.И. Плацентарная продукция простациклинов и тромбоксанов в динамике физиологической и осложненной беременности /И.И. Крукиер// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008.– Т. 8, № 3. – С. 9-11.

46. Крукиер, И.И. Биохимические механизмы клеточной регуляции в плаценте и околоплодной среде при физиологической и осложненной беременности /И.И. Крукиер// Автореф. дис. . д-ра биол. наук: 03.00.04. – Нижний Новгород, 2009. – 46 с.

47. Крукиер, И.И. Роль цитокинов и агматина в развивающейся плаценте при физиологической и осложненной беременности / И.И. Крукиер, Е.В. Нарежная, В.В. Авруцкая [и соавт.] // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 4. – С. 60-64.

48. Крукиер, И.И. Динамика цитокинов в сыворотке крови и плаценте у беременных с сахарным диабетом / И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, Г.В.Смолянинов [и соавт.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 2-2. – С. 63-67.

49. Крукиер, И.И. Динамика продукции цитокинов в сыворотке крови и околоплодных водах при беременности, осложненной сахарным диабетом / И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, М.А. Левкович [и соавт.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – С. 184-185.

50. Крукиер, И.И. Особенности изменения биорегуляторов и органических кислот в сыворотке крови и амниотической жидкости женщин со спонтанными преждевременными родами / И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, М.А. Левкович [и соавт.] // Вестник РАМН. – 2018. – Т.73, № 6. – С. 361-367.

51. Крукиер, И.И. Способ выбора тактики ведения родов у женщин при сахарном диабете / И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, А.А. Григорянц [и соавт.] // патент на изобретение № RU2649778C1 от 04.04.2018.

52. Крукиер, И.И. Цитокины сыворотки крови и околоплодных вод при некоторых осложнениях беременности / И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, А.А. Григорьянц [и соавт.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 380-382.

53. Крукиер, И.И. Плацентарная и сывороточная продукция цитокинов и релаксина у беременных с сахарным диабетом / И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, А.А. Григорьянц [и соавт.] // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3, № 25 (400). – С. 43-45.

54. Крукиер, И.И. Динамика цитокиновой продукции сыворотки крови и околоплодных вод при угрозе прерывания беременности / И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, Л.Л. Ерджанян [и соавт.] // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13(22), № 2. – С. 347.

55. Крукиер, И.И. Прогностическая роль цитокинов и окситоцина в выборе тактики родоразрешения у женщин с сахарным диабетом / И.И. Крукиер, А.А. Григорьянц, В.В. Авруцкая [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 5. – С. 7-12.

56. Крукиер, И.И. Влияние дисбаланса цитокинов околоплодных вод и сыворотки крови женщины на развитие преждевременных родов / И.И.

Крукиер, М.А. Левкович, А.Ф. Михельсон [и соавт.] // Доктор.ру. – 2019. – № 4 (159). – С.19-22.

57. Крукиер, И.И. Динамика сывороточной и плацентарной продукции цитокинов, окситоцина и релаксина женщин с гестационным сахарным диабетом / И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, М.А. Левкович [и соавт.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 4. – С. 340-346.

58. Кузьмина, И.Ю. Состояние системы мать-плацента-плод при хронической гипоксии плода и его коррекция (клинико-экспериментальное исследование) / И.Ю. Кузьмина //Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Харьков, 2004. – 23 с.

59. Кулаков, В.И. Кардиомониторинг в выборе метода родоразрешения у женщин с угрозой развития дистресса плода / В.И. Кулаков, Е.Н. Зарубина, В.Ф. Кузин // Клинический вестник. – 1997. – № 2. – С.10-12.

60. Кулаков, В.И. Роль охраны репродуктивного здоровья населения России в решении демографических проблем / В.И. Кулаков // Врач. – 2006. – № 9. – С. 3-4.

61. Кэмпбелл, С. Акушерство от десяти учителей: пер. с англ. / под ред. С. Кэмпбелла, К. Лиза// М.: МИА.– 2004. – 464 с.

62. Лака, Г.П. Сахарный диабет и беременность: учеб. пособие / Г.П. Лака, Т.Г. Захарова // Ростов-на-Дону: Феникс. – 2006. – 125 с.

63. Левкович, М.А. Дисбаланс цитокинов при угрозе прерывания беременности / М.А. Левкович // Российский иммунологический журнал.– 2008. – Т. 2, № 2-3. – С. 292.

64. Левкович, М.А. Роль про- и противовоспалительных цитокинов и полиморфизма их генов при невынашивании беременности раннего срока / М.А. Левкович, В.А. Линде, Д.Д. Нефедова // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9, № 3. – С.125.

65. Левкович, М.А. Значение экспрессии TLRS и полиморфизма их генов в развитии сосудистых осложнений при сахарном диабете / М.А.

Левкович, Г.А. Галкина, И.И. Крукиер [и соавт.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № S. – С. 170.

66. Логутова, Л.С. Компенсаторные механизмы развития плода в условиях плацентарной недостаточности / Л.С. Логутова, С.В. Новикова, В.А. Петрухин [и соавт.] // Медкнига. – 2008. – 298 с.

67. Макаров, И.О. Кардиотокография при беременности и в родах: учебн. пособие - 2-е изд. / И.О. Макаров, Е.В. Юдина // М.: МЕД пресс-информ. – 2013. – 112 с.

68. Марков, Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система / Х.М. Марков // Успехи физиологических наук. – 2001. – № 3. – С.49-65.

69. Медведев, М.В. Допплерометрия в акушерской практике / М.В. Медведев // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1992. – № 1. – С. 101.

70. Мелконова, К.Ю. Роль плода в инициации родовой деятельности / К.Ю. Мелконова //Автореф. дис. . канд. мед наук, Ростов-на-Дону. – 1992.– 26 с.

71. Милованов, А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей / А.П. Милованов // М.: Медицина. – 1999. – 448 с.

72. Михайленко, Е.Т. Индукция родов и их регуляция / Е.Т. Михайленко, М.Я. Чернега // Киев: Наукова думка. – 1988. – С. 8-23.

73. Михсин, С.В. Роль адренореактивности и адренорецепции в развитии аномалий родовой деятельности (обзор литературы) / С.В. Михсин // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 6-8.

74. Некрасова, М.Г. Новые аспекты механизмов нарушения регуляции родовой деятельности / М.Г. Некрасова, А.В. Орлов, А.С. Михайлова, О.В. Гащенко // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – Москва, 2008. – С.173-174.

75. Никашина, А.А. Роль тиоловых соединений релаксантов сыворотки крови, амниотической жидкости в развитии преждевременных родов / А.А.

Никашина, А.А. Григорьянц, Г.В. Смолянинов [и соавт.] // мат. XVII российской научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении». – 2018. – С. 46-48.

76. Носков, С.М. Сахарный диабет / С.М. Носков // Ростов-на-Дону: Феникс. – 2007. – 574 с.

77. Ордынский, В.Ф. Оценка состояния плода у беременных с сахарным диабетом по результатам допплерометрии артериального протока в системе мать-плацента-плод / В.Ф. Ордынский, О.В. Макаров, Н.А. Постникова // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 2. – С. 29-35.

78. Орлов, А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: Автореф. дис. . д-ра мед. наук: 14.01.01 / М. – 2006. – 46 с.

79. Орлов, В.И. Кардиотокография и допплерометрия в современном акушерстве / В.И. Орлов, Т.Л. Боташева, В.Ф Кузин // Ростов-на-Дону: ЮНЦ РАН. – 2007. – С. 238-239.

80. Орлов, В.И. Механизмы формирования перинатальной патологии и заболеваемости взрослых / В.И.Орлов, А.В. Орлов, В.В.Авруцкая [и соавт.] //Казанский медицинский журнал. – 2007. – № 88 (2).– С. 117-121.

81. Павлов, О.В. Плацентарные макрофаги как продуценты факторов регуляции ангиогенеза / О.В. Павлов, Т.С. Шевелева, С.А. Сельков // Российский иммунологический журнал. – 2010. – Т. 4 (13), № 4. – С. 385.

82. Павлов, О.В. Регуляторная роль макрофагов плаценты / О.В.Павлов, А.В. Балдин, Т.С. Шевелева, С.А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, № S. – С. 61.

83. Павлова, Т.В. Новое в изучении клинико-морфологических аспектов при эндокринопатиях у беременных / Т.В. Павлова, В.А. Петрухин, Е.С. Малютина [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 5. – С. 13-20.

84. Петрухин, В.А. Акушерские и перинатальные осложнения у пациенток с врожденным гипотиреозом / В.А. Петрухин, С.А. Колендо, Ф.Ф. Бурумкулова [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 42-45.

85. Погорелова, Т.Н. Фосфорилирование и карбонилирование белков плаценты при нормальной и осложненной гестации / Т.Н. Погорелова, В.И. Орлов, И.И.Крукиер [и соавт.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 4. – С. 459-462.

86. Погорелова, Т.Н. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности / Т.Н. Погорелова, В.А. Линде, И.И. Крукиер [и соавт.] // СПб.: «Гиппократ». – 2012. – 304 с.

87. Погорелова, Т.Н. Роль процессов деструкции и окислительной модификации белков в развитии преэклампсии / Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, В.А. Линде// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 2. – С. 10-13.

88. Полянин, А.А. Оценка кардиотокограмм при беременности и в родах / А.А. Полянин, И.Ю. Коган, Н.Г. Павлова // С-Пб: Н-Л. – 2002. – С. 16.

89. Радзинский, В.Е. Акушерство: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 1040 с.

90. Радзинский, В.Е. 56 и 11 рецепторов правильной беременности / В.Е. Радзинский // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2018. – № 1 (44). – С. 7-9.

91. Ревина, Н.Е. Вариабельность сердечного ритма как показатель вегетативного регулирования сердца при эмоциональном напряжении человека / Н.Е. Ревина // Вест. Рос. АМН. – 2006. – № 2. – С. 41-45.

92. Сабиров, И.Х. Факторы риска развития гипертонической дисфункции сократительной деятельности матки (по архивным материалам клиники им. В.С. Груздева) / И.Х. Сабиров, А.А. Хасанов, В.А.

Суздальцев // Материалы II Регионального научного форума «Мать и дитя». – Сочи, 28-30 апреля,2008. – С. 75.

93. Савельева, Г.М. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева, М.В. Федорова, П.А. Клименко [и соавт.] // М.: Медицина. – 1991. – 272 с.

94. Савельева, Г.М. Акушерство: учебник для медицинских вузов / Г.М. Савельева // М.: ГЭОТАР- Медиа. – 2000. – 816 с.

95. Савельева, Г.М. Акушерство / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, О.Б. Панина [и соавт.] // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 660 с.

96. Савицкий, А.Г. Фундаментальные механические свойства миометрия человека / А.Г. Савицкий, Г.А. Савицкий, К.В. Милль //СПб.: ЭЛБИ-СПб. –2013. – 144 с.

97. Савицкий, Г.А. Ещё раз о "водителе ритма" и "нисходящей волне сокращения" миометрия в матке рожающей женщины / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий // Журнал акушерства и женских болезней.– 2008. – Т. 57, № 2. – С. 125-137.

98. Сельков, С.А. Цитокиновая сеть и макрофаги плаценты в регуляции родовой деятельности / С.А. Сельков, О.В. Павлов, А.В. Селютин // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2000. – Т. 129, № 6. – С. 604-610.

99. Сельков, С.А. Цитокиновая сеть плаценты. Возможная роль в инициации родовой деятельности / С.А.Сельков, О.В.Павлов, Д.В.Лалаян // Медицинская иммунология. – 2003. – Т.5,№4. – С.341.

100. Сельков, С.А. Роль маточно-плацентарных макрофагов в репродуктивной патологии / С.А. Сельков, О.В. Павлов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, № 1. – С. 122-130.

101. Серов, В.Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа / В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 13. – С.741-743.

102. Серов, В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения / В.Н. Серов, Л.В.

Дубницкая, В.Л. Тютюнник // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 1. – С. 46-50.

103. Сидельникова, В.М. 2010 Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих// М.:МИА. – 2010. – 534 с.

104. Сидорова, И.С. Физиология и патология родовой деятельности / И.С. Сидорова // М.: МедПресс. – 2000. – 320 с.

105. Сидорова, И.С. Руководство по акушерству / И.С. Сидорова, В.И. Кулаков, И.О. Макаров // М.: Медицинское информационное агентство. – 2006. – 848 с.

106. Сидорова, И.С. Физиология и патология родовой деятельности: Учебное пособие / И.С. Сидорова // М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2006. – С. 132-136.

107. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9-13.

108. Стрижаков, А.Н. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдова, И.В. Игнатко // М.: Медицина. – 2010. – 936 с.

109. Стрижаков, А.Н. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Том 8, № 2. – 5-15.

110. Сухих, Г.Т. На пути к Европейскому консенсусу по гестационному сахарному диабету: рациональное руководство по обследованию, лечению и уходу / Г.Т. Сухих, М. Ход // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 5-12.

111. Тетруашвили, Н.К. Привычный выкидыш / Н.К. Тетруашвили // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4 (18). – С. 70-87.

112. Тетруашвили, Н.К. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у пациенток с привычным выкидышем

аллоиммунного генеза в течение беременности / Н.К. Тетруашвили, Л.В. Кречетова, В.А. Сарибегова, В.В. Вторушина, Е.Л. Голубева, Н.А. Хачатрян, А.А. Агаджанова //Акушерство и гинекология: новости, мнения, обсуждения. – 2017. – №4 (18). – С.28-36.

113. Титов, С.Н. Регуляция внешнего дыхания в комплексном лечении и профилактике фетоплацентарной недостаточности: автореф. дис. . канд. мед. наук / С.Н. Титов // Ижевск. – 1999. – 25 с.

114. Ушакова, Г.А. Кардиоинтервалография матери и плода – метод исследования межсистемных взаимоотношений во время беременности / Г.А. Ушакова // Материалы VI Российского Форума «Мать и Дитя». – М. – 2004. – С. 23-33.

115. Федорова, Н.В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / Н.В. Федорова, В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин // М.: Медицина. – 2001. – 288 с.

116. Филькина, О.М. Перинатальные поражения нервной системы и их последствия у детей: клиника, прогнозирование, диагностика, профилактика и коррекция, соматическое здоровье / О.М. Филькина, Т.В. Чаша, Т.В. Самсонова [и соавт.] // Иваново. – 2007. – 238 с.

117. Хитров, М.В. Комплексная оценка гемодинамики матери и плода в прогнозе исходов беременности высокого риска: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.01 / М.В. Хитров//М., 2005. – 43 с.

118. Хонина, Н.А. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности / Н.А. Хонина, Н.М. Пасман, А.А. Останин [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – Т. 2. – С.11-15.

119. Церельников, Н.И. Плацентарно-плодные взаимоотношения как основа развития и дифференцировки дефинитивных органов и тканей / Н.И. Церельников // Архив патологии. – 2005. – №1. – С. 54-57.

120. Циркин, В.И. Сократительная деятельность матки: (Механизмы регуляции) / В.И. Циркин, С.А. Дворянский // Киров: Б. – 1997. – 270 с.

121. Шеголева, А.И. Сравнительная иммуногистохимическая оценка фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов в ворсинах плаценты при гестационном и сахарном диабете 1-го типа / А.И. Шеголева, Е.А. Дубова, К.А. Павлов // Архив патологии. – 2013. – № 5. – С.13-18.

122. Шестопалов, А.В. Уровень провоспалительных (ИЛ-1, ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ-1РА, ТФР-β) цитокинов у женщин с физиологической беременностью, родоразрешенных путем операции кесарева сечения / А.В. Шестопалов, Ю.А. Мирошниченко, А.Н. Рымашевский [и соавт.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-2. – С. 402-406.

123. Шиллер, Н.С. Клиническая эхокардиография / Н.С. Шиллер, М.А. Осипов // Москва: Практика, 2-е изд. – 2005. – 344 с.

124. Щербаков, В.И. Преждевременные роды и новые стратегии их коррекции: обзор литературы / В.И. Щербаков, Л.И. Еремеева // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – Т. 28, № 3. – С. 38-44.

125. Alexander, K.L. Differential Receptor for Advanced Glycation End Products Expression in Preeclamptic, Intrauterine Growth Restricted, and Gestational Diabetic Placentas / K.L. Alexander, C.A. Mejia, C. Jordan [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2016. –Vol. 75(2). – P. 172-180.

126. Alvarez, H. The normal and abnormal contractile waves of the uterus during labour / H. Alvarez, R. Caldeyro-Barcia // Gynaecologia. – 1954. – Vol. 138. – № 2. – P. 190-212.

127. Arthur, P. Oxytocin and parturition: a role for increased myometrial calcium and calcium sensiti-zation? / P. Arthur, M.J. Taggart, B.F. Mitchell // Front. Biosci. – 2007. – Vol. 12. – № 1. – P.619-633.

128. Arun, C. Influence of pregnancy on long-term progression of retinopathy in patients with type 1 diabetes / C. Arun, R. Taylor // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51, № 6. – P. 1041-1045.

129. Balducci, J. Gap junction formation in human myometrium: a key to preterm labor? / J. Balducci, B. Risek, N.B. Gilula [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 168, № 5. – P. 1609-1615.

130. Bani, D.I. Relaxin, insulin and diabetes: an intriguing connection / D.I. Bani, A. Pini, S.K. Yue // Curr. DiabetesRev. – 2012. – № 8(5). – P. 329-35.

131. Baptista, F.I. Elevated glucose and interleukin-1β differentially affect retinal microglial cell proliferation / F.I. Baptista, C.A. Aveleira, A.F. Castilho [et al.] // Mediators Inflamm. – 2017. – № 4. – P. 316.

132. Becker, G.J. Relaxin and renal fibrosis / G.J. Becker, T.D. Hewitson // Kidney International. – 2001. – Vol. 59, № 3. – P. 1184-1185.

133. Biesenbach, G. Influence of pregnancy on progression of diabetic nephropathy and subsequent requirement of renal replacement therapy in female type 1 diabetic patients with impaired renal function / G. Biesenbach, H. Stoger, J. Zazgornik // J. Nephrol. Dial. Transplant. – 1992. – № 7. – P.105-109.

134. Bishop, E.H.Prematurity: etiology and management / E.H. Bishop // Postgrad. Med. – 1964. – № 35. – P. 185-188.

135. Brown, N.L. Interleukin-1β and bacterial endotoxin change the metabolism of prostaglandin E_2 and $F_{2\alpha}$ in intact term fetal membranes / N.L. Brown, S.A. Alvi, M.G. Elder [et al.] // Placenta. – 1998. – Vol. 19. – P. 625-630.

136. Casey, M.L. Cytokines and infection–induced preterm labour / M.L. Casey, S.M. Cox, R.A. Word [et al.] // Reprod. Fertil. Develop. – 1990. – Vol. 2. – P. 499-509.

137. Casey, M.L. Endothelin levels in human amniotic fluid at mid-trimester and at term before and during spontaneous labor / M.L. Casey, C.E. Brown, M. Peters [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – Vol. 76, № 6. –P. 1647-1650.

138. Champion, H.C. Role of nitric oxide in the pathophysiology of heart failure / H.C. Champion, M.W. Skaf, J.M. Hare // Heart Fail. Rev. – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 35-46.

139. Chen, B. Relaxsin increases elastase activity and protease inhibitors in smooth muscle cells from the myometrium compared with cells from leiomyomas / B. Chen, , Y. Wen, X. Yu // Fertil Steril. – 2009. – Vol. 91(4). – P. 1351-1354.

140. Cierny, J.T. Maternal inflammatory markers and term labor performance / J.T. Cierny, E.R. Unal, P. Flood [et al.]// Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 210, № 5. – P. 447-453.

141. Coleman, M.A. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women / M.A. Coleman, L.M. McCowan, R.A. North // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 15(1). – P. 7-12.

142. Colman, P.G. The Melbourne Pre-Diabetes Study: prediction of type 1 diabetes mellitus using antibody and metabolic testing / P.G. Colman, P. McNair, H. Margetts [et al.] // The Medical Journal of Australia. – 1998. – Vol. 169(2). – P. 81-84.

143. Dhar-Mascareno, M.I. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells are inhibited by vitamin C / M.I. Dhar-Mascareño, J.M. Carcamo, D.W. Golde // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – Vol. 15, № 38(10). – P. 1311-1322.

144. Elabd, C. Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration / C. Elabd, W. Cousin, P. Upadhyayula [et al.] // Nat. Commun. – 2014. – Vol. (5). – P. 4082.

145. Elkington, N.M. Transient pathological cardiotocography secondary to maternal drug abuse / N.M. Elkington, M. Mills, P. Soothill // J. Obstet. Gynecol. – 2004. –Vol. 24, № 2. – P. 182-183.

146. Endler, M. Epidemiology of retained placenta: oxytocin as an independent risk factor / M. Endler, C. Grünewald, S. Saltvedt // Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 119(4). – P. 801-809.

147. Fenton, M. Cytokines and lung disease: introduction and overview / M. Fenton // J. Cytokine & Growth Factor Reviews. – 2003. – Vol. 14. – P. 463-466.

148. Friebe-Hoffmann, U. Effect of IL-1beta and IL-6 on oxytocin secretion in human uterine smooth muscle cells / U. Friebe-Hoffmann, J.P. Chiao, P.N. Rauk // Am. J. Reprod. Immunol. – 2001. – Vol. (46), № 3. – P. 226-231.

149. Gibb, W. The role of prostaglandins in human parturition / W. Gibb // Ann. Med. – 1998. – Vol. 30, № 3. –P. 235-241.

150. Grissa, O. Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia / O. Grissa, A. Yessoufou, I. Mrisak [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2010. – Vol. 10. – P. 7.

151. Grivell, R.M. Antenatal cardiotocography for fetal assessment / R.M. Grivell, Z. Alfirevic, G.M. Gyte [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 20, № 1.doi: 10.1002/14651858.CD007863.pub2.

152. Hebisch, G. The relationship between cervical dilatation, interleukin-6 and interleukin-8 during term labor. / G. Hebisch, A.A. Grauaug, P.M. Neumaier-Wagner [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2001. – Vol. 80. – P. 840-848.

153. Heinrich, J. Praktische Kardiotokographie / J. Heinrich, G. Seidenschnur // Johann Hubrosius Barth Leipzig. – 1985. – 176 p.

154. Hill, M. Oxytocin utilization for labor induction in obese and lean women / M. Hill, K.L. Reed, W.R. Cohen // J. Perinat. Med. – 2015. – Vol. 43(6). – P. 703-706.

155. Hod, M. Prevention of type 2 diabetes among women with prior gestational diabetes mellitus / M. Hod, E. Hadar, L. Cabero-Roura // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2015. – Vol. 131, № 1. – P. S16-S18.

156. Holcberg, G. Increaesed production of tumor necrosis factor-alpha TNF-alpha by IUGR human placentae / G. Holcberg, M. Huleihel, O. Sapir [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2001. – Vol. 94. – P. 69-72.

157. Huber, A. Transforming growth factor-beta-1 serum levels in pregnancy and pre-eclampcia / A. Huber, L. Hefler, C. Tempfer [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2002. – Vol. 81. – P. 168-171.

158. Jacobsson, B. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the chorioamniotic membranes / B. Jacobsson, I. Mattsby, H. Hagberg // BJOG. – 2005. – Vol. 112, № 6. – P. 719-724.

159. Katra, P. Plasma levels of the Interleukin-1-Receptor antagonist are lower in women with gestational diabetes mellitus and are particularly associated with postpartum development of type 2 diabetes / P. Katra, J. Dereke, C. Nilsson [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11(5). – P. e0155701. doi: 10.1371/journal.pone.0155701. eCollection 2016.

160. Keeble, J.E. Effects of epidermal growth factor, interleukin 1 and nitric oxide on prostaglandin production by guinea-pig uterus / J.E. Keeble, N.L. Poyser // Reproduction. – 2002. – Vol. 124(2). – P. 317-322.

161. Keelan, J.A. Cytokines, prostaglandins and parturition – a review / J.A. Keelan, M. Blumenstein, R.J. Helliwell [et al.] // Placenta. – 2003. – Vol. 24. – P. S33-S46.

162. Kimmerle, R. Severe hypoglycemia, incldence and predisposing factors in 85 pregnancies of type I diabetic women / R. Kimmerle, L. Helnemann, A. Delecki [et al.] // Diabet. Care. – 1992. – Vol. 15. – P. 1034.

163. Kinnunen, K. Lysosomal destabilization activates the NLRP3 inflammasome in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) / K. Kinnunen, N. Piippo, S. Loukovaara [et al.] // J. Cell Commun Signal. – 2017. doi: 10.1007/s12079-017-0396-4.

164. Klein, B.E. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy / B.E. Klein, S.E. Moss, R. Klein // Diabetes Care. – 1990. – Vol. 13(1). – P. 34-40.

165. Kolb-Bachofen, V. The role of nitric oxide / V. Kolb-Bachofen, A. Kuhn, C.V. Suschek // Rheumatology (Oxford). – 2006. – Vol. 45, № 3. – P. 17-19.

166. Kontoangelos, K. Oxytocin and diabetes mellitus: a strong biochemical relation / K. Kontoangelos, C.C. Papageorgiou, A.E. Raptis [et al.] // Review. Curr. Diabetes Rev. – 2013. – Vol. 9(6). – P. 450-461.

167. Kuhl, C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes / C. Kuhl // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21(2). – P. B19-B26.

168. Kuznetsova, L. Relaxin adenylyl cyclase system of pregnant women with diabetes: functional defects in insulin and relaxin adenylyl cyclase signaling systems in myometrium of pregnant women with type 1 diabetes / L. Kuznetsova, S. Plesneva, A. Shpakov [et al.] // Ann. NY Acad. Sci. – 2005. – Vol. 1041. – P. 446-448.

169. Laffey, J.G. Hypocapnia / J.G. Laffey, B.P. Kavanagh // N. Engl. J. Med.– 2002. – Vol. 347(1). – P. 43-53.

170. LeRoith, D. The new kid on the block(ade) of the IGF-1 receptor / D. LeRoith, L. Helman // Cancer Cell. – 2004. – Vol. 5, № 3. – P. 201-202.

171. Lygnos, M. Changes in maternal plasma levels of VEGF, bFGF, TGF-beta1, ET-1 and sKL during uncomplicated pregnancy, hypertensive pregnancy and gestational diabetes / M.C. Lygnos, K.I. Pappa, H.A. Papadaki [et al.] // In Vivo. – 2006. – Vol. 20(1). – P. 157-163.

172. Mandrup-Poulsen, T. Interleukin-1 antagonists and other cytokine blockade strategies for type 1 diabetes / T. Mandrup-Poulsen // Rev. Diabet Stud. – 2012. – Vol. 9(4). – P. 338–347.

173. Marcantoni, E. Dysregulation of gene expression in human fetal endothelial cells from gestational diabetes in response to TGF-β1 / E. Marcantoni, M. Dovizio, P. O'Gaora [et al.] // Prostaglandins Other Lipid Mediat. – 2015. – Vol. 120. – P. 103-114.

174. McFarland, M.B. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers / M.B. McFarland, C.G. Trylovich, O. Langer // J. Matern. Fetal Med. – 1998. – Vol. 7, № 6. – P. 292-295.

175. Mitchell, M.D. Cytokine networking in the placenta / M.D. Mitchell, M.S. Trautman, D.J. Dudley // Placenta. –1993. – Vol. 14. – P. 249-275.

176. Mittal, P. Characterization of the myometrial transcriptome and biological pathways of spontaneous human labor at term / P. Mittal, R. Romero, A.L. Tarca [et al.] // J. Perinat. Med. – 2010. – Vol. 38, № 6. – P. 617-643.

177. Morris, SM Jr. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases / Morris S.M. Jr. // Br. J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 157, № 6. – P. 922-930.

178. Ohta, K. Detection and clinical usefulness of urinary interleukin-6 in the diseases of the kidney and the urinary tract / K. Ohta, N. Takano, A. Seno [et al.] // Clin. Nephrol. – 1992. – Vol. 38, № 4. – P.185-189.

179. Orellana J.M., Fetuin-A aggravates lipotoxicity in podocytes via interleukin-1 signaling / J.M. Orellana, K. Kampe, F. Schulze [et al.] // Physiol. Rep. – 2017. – Vol. 5(10). –P. e13287. doi: 10.14814/phy2.13287.

180. Palomäki, O. Intrapartum cardiotocography – the dilemma of interpretational variation / O. Palomäki, T. Luukkaala, R. Luoto [et al.] // J. Perinat Med. – 2006. – Vol. 34, № 4. – P. 298-302.

181. Phaneuf, S. Second messenger pathways for oxytocin and prostaglandins in human myometrium / S. Phaneuf, G. Asboth, G.N. Europe-Finner [et al.] // Biochem. Soc. Trans. – 1995. – Vol.23, № 1. – P.21S.

182. Regnault, T.I. The relationship between transplacental, diflusion and placental expression of PIGF, VEGF and their receptors in a placental insufliciency model of fetal growth restriction / T.I. Regnault, B. De Vrijer, I.I. Galan [et al.] // J. Physiol. – 2003. – Vol. 550. – P. 641-656.

183. Ritchie, J.L. Effect of nitric oxide modulation on systemic haemodynamics and platelet activation determined by P-selectin expression /

J.L. Ritchie, H.D. Alexander, P.Allen [et al.] // Br. J. Haematol. – 2002. –Vol. 116 (4). P. 892-898.

184. Robinson, B.K. The association of histologic placental inflammation with category II fetal heart tracings / B.K. Robinson, E. Su, W. Grobman [et al.] // Pediatr. Dev. Pathol. – 2012. – Vol.15, № 4. – P. 298-302.

185. Roomans, G.M. Structural and functional studies of gap junctions in human myometrium / G.M. Roomans, W.M. Kilarski, N. Ciray [et al.] // Eur. J. Morphol. – 1993. – Vol. 31(1-2). – P. 55-59.

186. Roth, S. Insulin-like growth factors I and II peptide and messenger RNA levels in macrosomic infants of diabetic pregnancies / S. Roth, M.P. Abernathy, W.H. Lee [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investig. – 1996. – Vol. 3(2). – P. 78-84.

187. Sadlonov, V. Participation of $BKCa^{2+}$ and KATP potassium ion channels in the contractility of human term pregnant myometrium in vitro conditions / V. Sadlonov, S. Franova, K. Dokus [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 215-221.

188. Salati, J.A. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage/ J.A. Salati, S.J. Leathersich, M.J. Williams [et al.]/ Meta-Analysis Cochrane Database Syst. Rev.–2019.–Vol. 4(4). – P. CD001808.doi: 10.1002/14651858.CD001808.pub3.

189. Shearer, J.D. Differential regulation of macrophage arginine metabolism: a proposed role in wound healing /J.D. Shearer, J.R. Richards, C.D. Mills, M.D. Caldwell // Am. J. Phisiol. –1997.–Vol. 272. – P. 181-190.

190. Shmygol, A. Multiple mechanisms involved in oxytocin-induced modulation of myometrial contractility / A. Shmygol, J. Gullam, A. Blanks [et al.] // Acta Pharmacol. Sin. – 2006. – Vol. 27, № 7. – P. 827-832.

191. Shynlova, O. Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour / O. Shynlova, P. Tsui, S. Jaffer [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. – Vol. 144, № 1. – P. S2-S10.

192. Sobrevia, L. Review: Differential placental macrovascular and microvascular endothelial dysfunction in gestational diabetes / L. Sobrevia, F. Abarzua, J.K. Nien [et al.] // Placenta. – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. S159-S164.

193. Staszewski-Chavez S.L., Abrahams V.M., Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy // Endoc. Rev. – 2005. – Vol. 26, № 7. –P. 877-879.

194. Terzidou, V. Labor and inflammation increase the expression of oxytocin receptor in human amnion / V. Terzidou, A.M. Blanks, S.H. Kim [et al.] // Biol. Reprod. – 2011. – Vol. 84(3). – P. 546-552.

195. Thourani, V.H. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting / V.H. Thourani, W.S. Weintraub, B. Stein [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1999. – Vol. 67 (4). – P. 1045-1052.

196. Van Der Westhuizen, E.T. Relaxin receptors – new drug targets for multiple disease states / E.T. Van Der Westhuizen, R.J. Summers, M.L. Halls [et al.] // Curr. Drug. Targets. – 2007. – Vol. 8(1). – P. 91-104.

197. Vignini, A. Alterations of platelet biochemical and functional properties in newly diagnosed type 1 diabetes: a role in cardiovascular risk? / A. Vignini, C. Moroni, L. Nanetti [et al.] // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2011. – Vol. 27(3). – P. 277-85.

198. Vijay, V. Joshi Prevalence of proteinuria in non-insulin dependent diabetes / V. Joshi Vijay, C. Snehalatha, A. Ramachandran, M. Viswanathan // J. Assoc. Physicians India. – 1994. – № 42. – P. 792-794.

199. Vodstrcil, L.A. Decreased expression of the rat myometrial relaxcin receptor (RXFP1) in late pregnancy is partially mediated by the presence of the conceptus / L.A. Vodstrcil, O. Shynlova, J.W. Verlander [et al.] // Biol. Reprod. – 2010. – Vol. 83 (5). – P. 818-824.

200. Watkins, E.J.Severe vasovagal attack during regional anaesthesia for caesarean section / E.J. Watkins, M. Dresner, C.E. Calow // Br. J. Anaesth. – 2000. – Vol. 84(1) – P. 118-120.

201. Wong, F. Immunotherapy for Type 1 Diabetes – targeting the innate immune system / F.S. Wong, Li Wen // Nat. Rev. Endocrinol. – 2013. – Vol. 9(7). – P. 384-385.

202. Yener, S. Transforming growth factor-beta 1 levels in women with prior history of gestational diabetes mellitus / S. Yener, T. Demir, B. Akinci [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 76(2). – P. 193-198.

203. Zhang, Y. Inhibition of sevoflurane postconditioning against cerebral ischemia reperfusion-induced oxidative injury in rats / Y. Zhang, Fu-G. Zhang, C. Meng [et al.] // Molecules. – 2011. – Vol. 17(1). – P. 341-354.