

на правах рукописи

БУРЕНКОВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА
ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ ГЕСТАЦИИ У ЖЕНЩИН С
ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА
2012

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»

Научные руководители:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии ГОУ ВПО РУДН,
доктор медицинских наук, профессор

И.М.Ордянец

профессор кафедры патологической анатомии
ГОУ ВПО РМАПО,
доктор медицинских наук

Ф.Г.Забозлаев

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ,
доктор медицинских наук, профессор

Р.И.Шалина

руководитель 1 акушерского отделения МОНИИАГ,
доктор медицинских наук, профессор

В.А.Петрухин

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет».

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2012г. в 11.00 на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 в Российском университете дружбы народов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.6.

С диссертационной работой можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат разослан «_____» _____ 2012г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

И.М.Ордянец

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы.

В последнее десятилетие результаты эпидемиологических исследований разных стран свидетельствуют об увеличении заболеваемости сахарным диабетом (СД) – эндокринной патологии, определенной Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) как эпидемия неинфекционного заболевания. Если в 2000 году в мире насчитывалось около 177 млн. больных сахарным диабетом, из которых 50% - женщины репродуктивного возраста, то к 2015 году прогнозируется рост числа заболевших до 220 млн. человек, а к 2030 году прирост составит 140-150% [Adeghate E. et al., 2006; American Diabetes Association, 2009]; [Межевитинова Е.А., Роговская С.И. и соавт., 2008; Яковлева Н.М., 2007; Мкртумян А.М., Подачаина С.В., 2010]. Ежегодный прирост заболеваемости инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) 5-7%, доля детей и подростков – основного репродуктивного потенциала каждой страны – составляет 20-50% от всех заболевших [Григорян О.Р. и соавт., 2009; Дедов И.И. и соавт., 2009,2011; Щербачёва Л.Н. и соавт., 2007].

Достижения во всех областях изучения СД I типа и их практическая реализация в тактике ведения беременности очевидны, однако ранние репродуктивные потери, акушерские осложнения, перинатальная смертность, заболеваемость и смертность новорожденных и детей первых лет жизни от беременностей, осложнённых ИЗСД, остаются высокими и в несколько раз превышают популяционные уровни, что определяет актуальность диабетологии в современном акушерстве [Лака Г.П., Захарова Т.Г., 2006; Аббасова З.Ф., 2007; Шехтман М.М., 2008; Демидова И.Ю., 2009; Есаян Р.М., 2009; Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г., 2009; Будыкина Т.С., 2010; Jovanovic L. et al., 2005; Geronooz I., 2005; Ute M. et al., 2007; Kitzmiller J.L. et al., 2008; Boyd E.Metzger, 2010].

По данным различных авторов, беременность на фоне СД в 80-93% случаев сопровождается акушерскими и диабетическими осложнениями. Частота врожденных пороков развития плода, самопроизвольных аборт при СД в 2-5 раз превышают таковые в общей популяции, а суммарный риск неблагоприятного исхода в ранние сроки беременности при декомпенсации диабета достигает 65% [Дегтярева Е.И., 2009; Todorova K. et al., 2006; Nielsen G.L, Moller M. et al., 2006; Kleinwechter H., Schäfer-Graf U., 2006; Morgan S.C. et al., 2008]. Как известно, у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе имеются предгравидарные предпосылки для неблагоприятных исходов будущих беременностей [Радзинский В.Е., 2007, 2009, 2011; Златовратская Т.В., 2008].

СД является своеобразной моделью гемической гипоксии. Выраженность сосудистых расстройств определяется степенью тяжести и длительностью течения заболевания [Малютина В.Д. и соавт., 2007].

Отражением всех процессов, протекающих в системе мать-плацента-плод, является плацента, что подтверждается её морфофункциональным состоянием [Милованов А.П.; Федорова М.В. и соавт., 2001; Павлова Т.В., Малютин Е.С., 2008; Kaufmann P., 2003; Baergen R.N., 2005]. Аналогичная ситуация и в первом триместре беременности, однако это остается «неуловимым» [Hiden U. et al., 2008].

К настоящему времени изучены изменения в плацентах при ИЗСД [Поробалли М.А., 2003; Зубжицкая Л.Б. и др., 2008; Павлова Т.В., Малютин Е.С., 2008; Kaufmann P., 2003; Baergen R.N., 2005], патоморфология спиральных артерий [Милованов А.Д., 1991; Волощук И.Н., 2002; Kaufmann P., 2003], морфология биоптатов плацентарного ложа матки, полученных во время кесарева сечения при доношенной беременности [Федорова М.В. и соавт., 2001; Поробалли М.А., 2003]. Однако, ещё недостаточны сведения об особенностях формирования основных звеньев маточно-плацентарного комплекса (плацентарного ложа, ворсинчатого дерева и межворсинчатого пространства) в динамике именно первого триместра беременности на фоне ИЗСД в условиях предсуществующей генерализованной ангиопатии и хронической гипергликемии, с учетом стажа и клинических характеристик основного заболевания – степени тяжести и стадии компенсации, что и определяет актуальность проведения исследований в данном направлении.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - улучшить исходы беременности и родов у женщин с ИЗСД на основании изучения особенностей ранней гестации.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- представить социально-биологическую характеристику женщин с ИЗСД в зависимости от характера течения заболевания;
- определить показатели кровотока в маточных артериях и артериях плацентарного ложа и оценить диагностическую ценность доплерометрического метода исследования в ранние сроки гестации при ИЗСД;
- оценить адаптационную активность, структурные особенности и прогностическую ценность определения морфофункционального статуса тромбоцитов периферической крови у беременных с ИЗСД в первом триместре;
- установить значимые морфофункциональные особенности маточно-плацентарного комплекса в первом триместре беременности при ИЗСД – инвазии трофобласта, состояния спиральных артерий, формирования ворсинчатого дерева и межворсинчатого пространства;
- уточнить патогенетические механизмы осложнений ранней гестации у беременных с ИЗСД.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА.

На основании проведенных исследований расширены представления о патогенезе осложнений беременности при ИЗСД, дана комплексная оценка этапов ранней гестации в зависимости от степени тяжести и стадии компенсации основного заболевания.

Впервые предложен морфологический индекс гестационной перестройки (МИГП) для оценки структурных изменений спиральных артерий маточно-плацентарной области при ИЗСД, повышающий информативность и объективность оценки степени патоморфологических изменений в плацентарном ложе и ранней плаценте.

Впервые получены данные по морфофункциональной гетерогенности популяции циркулирующих тромбоцитов периферической крови у беременных с ИЗСД в первом триместре. Установлено, что нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза связаны с изменениями размерных параметров, морфологии и функционального состояния циркулирующих тромбоцитов. Определена клинко-диагностическая значимость проведенных исследований.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ.

Результаты исследований дают патогенетическое обоснование коррекции «закладывающейся» плацентарной недостаточности на доклиническом этапе; заостряют внимание на основополагающий этап беременности - ранние сроки и необходимость планирования беременности совместно с эндокринологом каждой женщиной, страдающей ИЗСД. Разработан МИГП спиральных артерий и доказана целесообразность его применения при проведении морфологических исследований для оптимизации диагностических мероприятий. Наряду с традиционным исследованием плазменного звена гемостаза рекомендован анализ состояния тромбоцитарного звена для уточнения степени гемостазиологических нарушений у беременных с ИЗСД.

Внедрение в практику.

Диссертационная работа выполнена в рамках программы «Репродуктивное здоровье населения Москвы и Московской области» в соответствии с научно-исследовательским направлением кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН «Ранние сроки беременности». Результаты исследований и основные рекомендации используются в практической деятельности перинатального центра и родильного отделения ГКБ № 29 г. Москвы. Материалы диссертации включены в учебный курс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, в том числе 3 работы - в изданиях, рекомендуемых ВАК.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. В ранние сроки беременности, осложненной ИЗСД, акушерская и эндокринологическая составляющие оказывают наиболее выраженное влияние друг на друга, подтверждающееся клинически: беременность «способствует» лабильному течению ИЗСД, а декомпенсация углеводного обмена приводит к ранним репродуктивным потерям.

2. Предикторами микротромбозов в формирующемся межворсинчатом пространстве при беременности, осложненной ИЗСД, могут служить изменения морфометрических показателей тромбоцитов периферической крови (повышение содержания активированных клеток с изменённой формой, увеличение их размерных параметров); декомпенсация углеводного обмена активирует тромбоцитарное звено гемостаза, усугубляя становление адекватного маточно-плацентарного кровотока.

3. Степень тяжести, характер течения и выраженность микроангиопатии при ИЗСД определяют формирование неполноценного плацентарного ложа и ворсинчатого дерева, раннюю эмбриоплацентарную недостаточность с нарушением неоангиогенеза и трофики, со становлением маточно-плацентарного кровотока, несоответствующего возрастающим потребностям плода.

Апробация работы.

Основные материалы и положения работы доложены и обсуждены на Международном конгрессе «Ранние сроки беременности» (Москва, 2011); III Всероссийской научно-практической конференции «Цитометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2010); XI Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2010); результаты опубликованы в сборниках тезисов 13 World Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology & Infertility (COGI) (Germany, Berlin, 2010); 21 International Congress on Thrombosis (Milan, Italy, 2010); 6 International Symposium on Diabetes & Pregnancy (Austria, Salzburg, 2011).

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на ... страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащего ... источника, из которых ... - на русском и ... – на иностранных языках. Диссертация содержит ... таблиц и ... рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Контингент, материалы и методы исследования.

Для выполнения поставленных задач работа проводилась с сентября 2009 года по сентябрь 2011 года на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ГБОУ ВПО Российского университета дружбы народов ГKB №29 г. Москвы (гинекологическом и отделении патологии беременных), а также консультативно-диагностическом центре ГKB №1 г. Москвы.

В первом триместре беременности совместно с эндокринологом, офтальмологом и терапевтом комплексно клинически обследовано 100 беременных с ИЗСД различной степени тяжести, стадии компенсации, репродуктивным анамнезом, госпитализированных в ГKB № 29 или обратившихся на консультацию в консультативно-диагностический центр ГKB №1, а также 100 беременных без экстрагенитальных заболеваний с нормальным тестом толерантности к глюкозе, госпитализированных в гинекологическое отделение ГKB № 29.

В зависимости от сроков гестации методом копия-пара выделены две основные группы беременных с ИЗСД и две группы сравнения. Первую основную группу составили 45 беременных с ИЗСД в сроке 5-8 недель, вторую основную - 55 беременных с ИЗСД в сроке 9-12 недель. Первую группу сравнения 5-8 недель - 40 беременных, вторую группу сравнения 9-12 недель - 60 беременных. Выбор деления по срокам беременности для исследования был обусловлен особенностями морфологических процессов, протекающих при формировании маточно-плацентарного комплекса, и ворсинчатого дерева.

Критериями исключения для основных групп явился инсулиннезависимый сахарный диабет, при морфологическом исследовании - случаи самопроизвольного прерывания беременности и анэмбрионии; для контрольных групп – нарушения в гликемическом профиле, при проведении морфологического исследования - наличие в анамнезе пациенток неразвивающихся беременностей, самопроизвольных выкидышей и искусственных абортов.

Программа исследования включала:

1. Общее клиническое исследование (200 пациенткам).
2. Допплерометрия маточных артерий и артерий плацентарного ложа (80 исследований).
3. Определение морфофункционального статуса тромбоцитов периферической крови (80 исследований).
4. Морфологическое исследование маточно-плацентарной области и ворсинчатого дерева (117 исследований).
5. Статистическая обработка полученных результатов.

Анамнез изучали по специально разработанной анкете – опроснику.

Анализировали возраст, индекс массы тела по Брею, характер менструальной функции (менархе, особенности менструального цикла и его нарушения), перенесенные экстрагенитальные и гинекологические заболевания, репродуктивный анамнез (количество беременностей, особенности их течения, акушерский и перинатальный исход). Проводили анализ используемых методов контрацепции. У пациенток с ИЗСД особое внимание уделяли характеру течения основного заболевания и его влияние на репродуктивную функцию (возраст манифестации диабета, стаж заболевания, степень тяжести и стадию компенсации, специфические осложнения, исход беременностей в анамнезе на фоне ИЗСД).

Клинические методы исследования.

Определение гликемического профиля. В цельной капиллярной крови проводилось пациентками самостоятельно с помощью приборов для домашнего мониторинга уровня гликемии и визуальных тест-полосок. Показатели уровня гликемии заносились в дневник самоконтроля. Определение глюкозы крови проводилось натощак, через один час после еды, через два часа после еды и в 3 часа ночи.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определялся методом ингибции латексной агглютинации с помощью лабораторного анализатора DCA 2000 (Bayer, Германия). Компенсацией углеводного обмена считался уровень HbA1c не превышающий 1% от нормы (4,8%-6,2%), уровень HbA1c 7% и более отражал декомпенсацию (Арбатская Н.Ю., 2004, Radder J.K. et al., 2005).

Определение количества тромбоцитов. Подсчет количества циркулирующих тромбоцитов в цельной крови производили с использованием гематологического автоматизированного счетчика Cobas Micros 18 (Roche).

Оценка системы гемостаза. Определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ) и фибриногена проводилось коагулометром Cormax KG-4.

Допплерометрическое исследование проводилось на ультразвуковом сканере «Voluson» датчиком частотой 3,5 МГц трансабдоминальным доступом в маточных артериях и артериях плацентарного ложа (радиальных и спиральных). Оценка периферического сопротивления проводилась путем вычисления индекса резистентности (ИР), как объективного угла независимого показателя. Расчет данных показателей осуществлялся ультразвуковым прибором автоматически.

Определение морфофункционального статуса тромбоцитов периферической крови использовался метод витальной компьютерной динамической лазерной фазометрии, представляющей совокупность компьютерной системы анализа изображений, алгоритмов измерений, идентификации фазовых портретов клеток и методов статистической обработки данных [Василенко И.А. и др., 1995]. Исследования проводили на

базе компьютерного лазерного фазово-интерференционных микроскопа “Цитоскан” (МГИРЭА, Москва) и TomoLab (ИИОФИ, Москва) совместно с сотрудниками кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ГОУ ВПО ГКА.

Основой для выделения структурно измененных клеток служили различные варианты их формы, характера рельефа поверхности, наличие псевдоподий, их количество и величина (рис. 1).

Выделяется 4 морфологических типа тромбоцитов, характеризующих степень их активации. Подавляющее большинство тромбоцитов в норме представлено плоскими, округлыми клетками с гладкой или складчатой поверхностью — «гладкие» и «рифленые» дискоциты, соответствующие I типу клеток - тромбоциты «покоя». Ко II морфологическому типу тромбоцитов относятся дискоидные клетки округлой, неправильной формы с гладкой или складчатой поверхностью и 1–3 короткими (меньше диаметра клетки) широкими отростками-псевдоподиями, являющимися выростами поверхностной мембраны – тромбоцит с низким уровнем функциональной активности. Клетки, имеющие около 2-5 длинных (больше диаметра клетки) отростков-«антенн», представляют III тип и отличаются большим многообразием форм – высоко активированные тромбоциты. Тромбоциты неправильной формы с неровной бугристой поверхностью, большим количеством отростков различной длины и многочисленными вакуолями относятся к IV морфологическому типу - дегенеративно-измененным клеткам - функционально неполноценным тромбоцитам, практически исчерпавшими свои биологические функции.

Производили расчет морфометрических показателей отдельных клеток (диаметр-D, мкм, периметр-P, мкм, высота-H, мкм, площадь-S, мкм², объем-V, мкм).

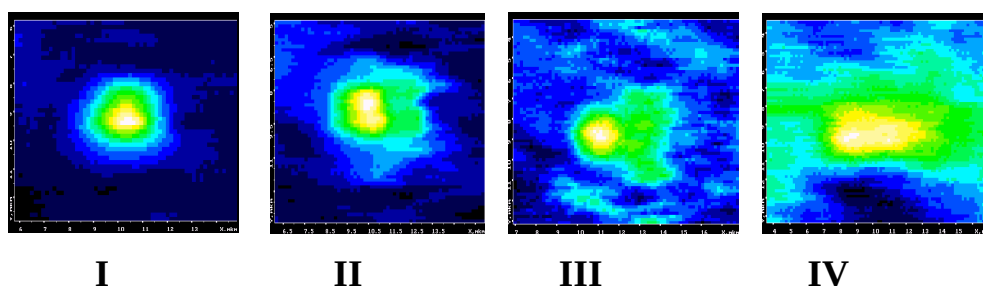


Рис.1. Схема морфофункциональных типов тромбоцитов периферической крови: I – тромбоцит «покоя», II – тромбоцит с низким уровнем активности, III – высоко активированный тромбоцит, IV – дегенеративно-измененный тромбоцит.

Морфологическое исследование области плацентарного ложа матки. Гистологическое исследование материала, полученного в ходе инструментального удаления плодного яйца и выскабливания стенок полости матки при искусственном прерывании и неразвивающейся беременности, проводили путем изучения соскоба. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм депарафинизировали и окрашивали гематоксилин-эозином.

С целью повышения объективности оценки степени структурной гестационной трансформации эндометриальных сегментов спиральных артерий применялся разработанный нами морфологический индекс гестационной перестройки (МИГП), отражающий сумму пяти морфологических признаков гестационной перестройки, оцененных полуколичественным способом и выраженных в баллах:

1) просвет артерии: 0 баллов – не расширен или расширен незначительно, 1 балл – умеренно расширен, 2 балла – широкий, 3 балла – значительно расширен (мешковидный);

2) эндотелиальная выстилка: 0 баллов - сохранена на всем протяжении, 1 балл – сохранена на большей части интимы, 2 балла – сохранена на меньшей части интимы, 3 балла – отсутствует;

3) внутрисосудистый цитотрофобласт: 0 баллов – отсутствует, 1 балл – единичные клетки, 2 балла – группы и пласты клеток перекрывают менее половины просвета артерии, 3 балла - группы и пласты клеток перекрывают более половины просвета артерии;

4) интерстициальный цитотрофобласт: 0 баллов – отсутствует, 1 балл – единичные и немногочисленные клетки при преобладании клеточных элементов стромы, 2 балла – умеренное количество клеток в примерно равном соотношении с клеточными элементами стромы, 3 балла - большое количество клеток с преобладанием над клеточными элементами стромы;

5) фибриноид: 0 баллов – отсутствует, 1 балл – замещает меньшую часть стенки артерии, 2 балла – замещает большую часть стенки артерии, 3 балла – полное замещение стенки артерии.

Рассчитывали среднее значение МИГП и ошибку средней для каждой из групп.

Статистическая обработка. В качестве основного программного обеспечения использовали пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA ® for Windows, Release 6.0 компании StatSoft ® Inc., США. Для определения достоверности различий количественных признаков между несвязанными группами при нормальном распределении использовали t-критерий Student, за достоверную принимали разность средних при $p \leq 0,05$ ($T \geq 2$); при распределениях, отличных от нормального использовали критерий Mann-Whitney, при сравнении качественных признаков – точный критерий Fisher. Также использовали корреляционный анализ – непараметрическая корреляция Spearman, параметрическая – Pearson.

Результаты исследования и их обсуждение.

Проведенный клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья обследованных пациенток в целом показал сопоставимость групп по основным анализируемым параметрам.

Возраст обследованных женщин варьировал от 18 до 42 лет, составив в среднем в основных группах с ИЗСД $27,5 \pm 0,5$ лет, в контрольных – $26,4 \pm 0,4$ лет ($p=0,05$). В группах с ИЗСД выявлено достоверное увеличение возраста первобеременных женщин по сравнению с контрольными группами.

В группах с ИЗСД чаще встречались пациентки со средней степенью тяжести и декомпенсированным течением заболевания. Характерным явилось непланируемость данной беременности у $\frac{3}{4}$ пациенток (72,0 %). Средний стаж ИЗСД составил $12,2 \pm 0,7$ лет. Микроангиопатические осложнения (диабетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия) имели $\frac{3}{4}$ беременных – 76,0%. Превалировала диабетическая ретинопатия (71,0%) 1 степени тяжести непролиферативной формы (в 49,0%). С равной степенью частоты диагностировались диабетическая нефропатия и полинейропатия - 56,0% и 50,0% соответственно. Макроангиопатические осложнения ИЗСД выявлены у 13 (13,0%) беременных со средним стажем заболевания $18,3 \pm 0,7$ лет. Специфических осложнений ИЗСД не установлено у 24 (24,0%) пациенток со стажем заболевания $4,9 \pm 0,2$ лет.

Сопутствующие экстрагенитальные заболевания выявлены в 72,0% беременностей, осложненных ИЗСД, что в 3,3 раза больше, чем в контрольных группах. Превалировали заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит) – у 45(45,0%), щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит) – у 33(33,0%), миопия различной степени тяжести – у 44(44,0%). Индекс сопутствующей сахарному диабету соматической заболеваемости составил $1,85 \pm 0,1$ для каждой пациентки, в отличие от контрольных групп - $0,86 \pm 0,1$, где преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта – у 19 (19,0%), вегетососудистая дистония – у 18(18,0%), заболевания почек встречались в 2,5 раза реже, нежели у беременных с ИЗСД.

Менархе в группах с ИЗСД варьировало от 11 до 17 лет и составило в среднем $13,5 \pm 0,1$ лет, в отличие от групп контроля – $12,8 \pm 0,1$ лет ($p<0,05$). Возраст манифестации ИЗСД коррелирует с наступлением менархе - при ранней манифестации отмечается задержка на 6-9 мес. Длительное становление регулярного менструального цикла в течение 1 года и более выявлено у 25% пациенток с ИЗСД. На момент исследования, анализ регулярности, продолжительности менструального цикла и менструаций,

характера выделений не выявил статистически достоверной разницы между группами. Однако, при ИЗСД обращает внимание достоверно более высокая частота дисменореи – в 31% ($p < 0,05$).

Гинекологические заболевания в анамнезе выявлены у 70,0% пациенток, беременность которых осложнена ИЗСД, в группах с неосложнённой беременностью – у 38,0% ($p < 0,05$). Однако, статистически достоверная разница касалась только неспецифических вагинитов и бактериальных вагинозов: при ИЗСД они встречались в анамнезе почти в 2 раза чаще – у 48% пациенток.

Беременности в анамнезе были у половины пациенток с ИЗСД – 55,0%: одна – у 26(26,0%), две – у 13(13,0%), три и более – у 15(15,0%). Благополучный исход родами в группах с ИЗСД отмечен у 32(32,0%) беременных, из них у 9(28,1%) родов в анамнезе было двое. Ранние репродуктивные потери в виде неразвивающейся беременности – у 10 (10%), самопроизвольного выкидыша - у 15(15,0%); у 28(28,0%) - искусственные аборты (один – у 22,0%, два и более - у 6,0%), из которых четверть - 7(25,0%) - выполнены по медицинским показаниям. В контрольных группах беременности в анамнезе встречались в 1,3 раза чаще – у 70 (70,0%) женщин. В исходах преобладала доля искусственных абортов – у каждой второй (один – у 38,0%, два и более – у 15,0%), что в 1,9 раз больше, чем у беременных с ИЗСД; неблагоприятный исход в виде неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша отмечался в 2 раза реже, нежели у пациенток с ИЗСД – в 5,0% и 7,0% соответственно; роды – в 1,4 раза чаще (у 46,0%).

Проанализированы роды и перинатальные исходы у обследованных женщин. В группах с ИЗСД 78,1% родов были своевременными, 21,9% - преждевременными, в отличие от контрольных групп – 91,3% и 8,7% соответственно ($p < 0,05$). Через естественные родовые пути родило 53,1% женщин с ИЗСД и в 1,7 раза больше из контрольных групп. У 46,9% пациенток с ИЗСД предыдущие роды завершились путём операции кесарева сечения, показаниями в 40,0% явилась диабетическая фетопатия, в 30,0% - декомпенсация плацентарной недостаточности, с равной частотой – гестоз, тазовое предлежание и сумма относительных показаний.

61,0% детей от матерей с ИЗСД были здоровы, у 26,8% выявлены признаки диабетической фетопатии, в 12,2% произошла антенатальная гибель плода. В случаях диабетической фетопатии и антенатальной гибели плода беременность не планировалась в 81,0%. Настоящая беременность у женщин с неблагоприятными перинатальными исходами предыдущих вновь не планировалась в 75,0%, в результате у 73,3% в первом триместре данной беременности отмечено декомпенсированное течение ИЗСД, и у 50,0% исход был вновь неблагоприятный: у 6(37,5%) случилась неразвивающаяся беременность, у 1 (6,3%) – самопроизвольный выкидыш, у 1(6,3%) – аборт по медицинским показаниям.

Таким образом, на исходы беременностей, осложнённых ИЗСД, достоверное влияние оказывает основное заболевание и характер его течения.

Те или иные осложнения течения первого триместра данной беременности, протекающей на фоне ИЗСД, диагностированы у 74,0% пациенток, причём в сроки 9-12 недель – в 1,2 раза чаще, чем в 5-8 недель. С достоверной частотой преобладали: угрожающий выкидыш - у 48,0%, клиническая картина начавшегося выкидыша – у 26,0%, неразвивающаяся беременность – у 22,0%. Вагинит или бактериальный вагиноз у каждой третьей пациентки. Эти же осложнения у беременных контрольных групп встречались в 1,6-1,9 раз реже. Обращает внимание высокая частота неразвивающихся беременностей в группах с ИЗСД - в 2,4 раза чаще, чем в контрольных группах (хотя с более неблагоприятным анамнезом по абортam). Также в 2 раза чаще, чем в общей популяции, случились самопроизвольные выкидыши.

Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем компенсации углеводного обмена и репродуктивными потерями настоящей беременности ($r=-0,7$; $p<0,05$). Связи со стажем и степенью тяжести ИЗСД не отмечено.

В первом триместре беременности декомпенсация углеводного обмена отмечалась у 51% пациенток, гипогликемические состояния - у 52%. Обращает внимание, что эпизоды спонтанных гипер- и гипогликемий определялись не только при декомпенсации ИЗСД, но и при хорошем метаболическом контроле у беременных с субкомпенсированным течением. У беременных, планировавших данную беременность, в 22% также отмечалась декомпенсация углеводного обмена, что еще раз подтверждает лабильность течения ИЗСД в ранние сроки беременности. С другой стороны, 84,6% пациенток, имевших компенсированное течение в I триместре беременности, планировали данную беременность.

Уровень HbA1c при компенсированном течении составил $6,1\pm0,1\%$, при субкомпенсированном - $7,4\pm0,3\%$, при декомпенсированном – $9,4\pm0,2\%$.

Количество тромбоцитов периферической крови при беременности, осложнённой ИЗСД, достоверно не отличается от беременных контрольных групп и составляет $263\pm7,0\times10^9$ /л и $250\pm5,0\times10^9$ /л соответственно ($p>0,05$).

Оценка показателей плазменного звена гемостаза выявила тенденцию к укорочению АЧТВ, повышению ПТИ и уровня фибриногена.

Исследованы **показатели кровотока** в маточных артериях и артериях плацентарного ложа методом доплерометрии в сроки 5-8 недель и 9-12 недель (таблица 1). Статистически достоверные различия в ИР между группами с ИЗСД и неосложнённой беременностью выявлены только в маточных артериях ($p<0,05$), что может быть проявлением диабетической микроангиопатии.

Таблица 1

Срок, нед.	Артерия	ИЗСД			Неосложнённая беременность		
		M±m	min	max	M±m	min	max
5-8	ПМА	0,71 ± 0,07*	0,63	0,80	0,65 ± 0,05*	0,60	0,73
5-8	ЛМА	0,77 ± 0,08*	0,63	0,90	0,59 ± 0,07*	0,51	0,71
5-8	РА	0,62 ± 0,06	0,52	0,70	0,59 ± 0,06	0,57	0,66
5-8	СА	0,57 ± 0,07	0,48	0,65	0,54 ± 0,04	0,47	0,57
9-12	ПМА	0,65 ± 0,09*	0,58	0,81	0,57 ± 0,07*	0,49	0,68
9-12	ЛМА	0,63 ± 0,05	0,55	0,69	0,59 ± 0,10	0,43	0,71
9-12	РА	0,59 ± 0,07	0,51	0,71	0,62 ± 0,07	0,51	0,72
9-12	СА	0,54 ± 0,04	0,48	0,58	0,52 ± 0,07	0,44	0,64

Показатели доплерометрического исследования маточно-плацентарного кровотока в I триместре беременности, ИР в артериях, см/сек

* - $p < 0,05$, достоверность различий между контрольными группами и основными с ИЗСД

Таким образом, результаты сравнительного анализа доплерометрического исследования в I триместре беременности показывают недостаточную прогностическую ценность и позволяют косвенно судить о степени выраженности нарушений в формирующемся маточно-плацентарном комплексе.

Морфофункциональный статус тромбоцитов не выявил статистически значимых различий между соотношением типов циркулирующих клеток в зависимости от срока беременности в I триместре (5-8 и 9-12 недель).

Соотношение типов циркулирующих тромбоцитов представлено в таблице 2. При ИЗСД наблюдается достоверное двукратное уменьшение тромбоцитов «покоя» ($p < 0,05$) с повышением количества активированных форм: в 1,5 раз тромбоцитов II типа, в 1,9 раз высокоактивных тромбоцитов III типа и в 1,2 раза дегенеративных форм IV типа ($p < 0,05$). Соотношение типов тромбоцитов при неосложнённой беременности I:II:III:IV = 6,75:2,75:2:1, тогда как при ИЗСД 2,4:3,3:3,0:1 соответственно.

Таблица 2

Распределение морфофункциональных типов тромбоцитов периферической крови в первом триместре беременности у женщин с ИЗСД и неосложненной беременностью

Группы беременных	Типы тромбоцитов, %			
	I	II	III	IV
с ИЗСД	24,9±0,6*	34,0±0,4*	30,9±0,6*	10,2±0,1*
Контрольная	54,0±0,8	22,0±0,2	16,0±0,3	8,0±0,1

* $p < 0,05$ – достоверность различий между группами

Учитывая вышеизложенное, представляло интерес сравнить, имеются ли значимые различия в морфофункциональном статусе тромбоцитов в зависимости от степени тяжести и стадии компенсации углеводного обмена (таблица 3).

Таблица 3

Распределение морфофункциональных типов тромбоцитов в зависимости от степени тяжести и стадии компенсации ИЗСД

Характеристика ИЗСД	Типы тромбоцитов, %			
	I	II	III	IV
Средняя степень тяжести	26,7±0,8	36,9±0,7	28,8±0,4	7,5±0,8
Тяжелое течение	32,1±0,4	31,4±0,6	29,5±0,5	7,1±0,6
Стадия компенсации	44,3±0,6*	32,0±0,8	22,7±0,3*	1,0±0,1*
Стадия субкомпенсации	31,4±0,4* **	37,1±0,6	27,3±0,2	4,3±0,1* **
Стадия декомпенсации	24,9±0,3* **	34,1±0,5	30,9±0,4*	10,1±0,2* **

*, ** $p < 0,05$ – достоверность различий между стадиями компенсации ИЗСД

Как видно, степень тяжести ИЗСД значительно не отражается на состоянии тромбоцитарного звена гемостаза, в отличие от стадии компенсации: при декомпенсации наблюдалась отчетливая тенденция к снижению клеток «покоя» I типа и повышению высокоактивных форм тромбоцитов. Процент же истощивших свои функции дегенеративно-измененных клеток IV типа, в 2,3 раза превосходил случаи субкомпенсации углеводного обмена и в 10 раз при его компенсированном течении.

На втором этапе исследования с помощью метода витальной компьютерной фазометрии получены основные оптико-метрические параметры тромбоцитов – диаметр, периметр, высота, объем и площадь (таблица 4).

Таблица 4

Средние морфометрические показатели тромбоцитов периферической крови в I триместре беременности

Группы сравнения		Размерные показатели фазово-интерференционных образов клеток ($M \pm m$)				
		D (мкм)	P (мкм)	H (мкм)	S (мкм ²)	V (мкм ³)
неосложнённая беременность	5-8 нед	$2,9 \pm 0,1^*$	$8,7 \pm 0,3^*$	$1,0 \pm 0,3^*$	$6,4 \pm 0,2^*$	$2,3 \pm 0,1^*$
	9-12 нед	$2,9 \pm 0,2^{**}$	$9,2 \pm 0,2^{**}$	$0,9 \pm 0,4^{**}$	$5,4 \pm 0,3^{**}$	$1,5 \pm 0,1^{**}$
ИЗСД	5-8 нед	$3,5 \pm 0,3^*$	$16,9 \pm 0,4^*$	$1,3 \pm 0,3^*$	$7,6 \pm 0,3^*$	$3,2 \pm 0,2^*$
	9-12 нед	$3,5 \pm 0,4^{**}$	$11,2 \pm 0,3^{**}$	$1,3 \pm 0,3^{**}$	$7,3 \pm 0,3^{**}$	$3,0 \pm 0,2^{**}$

*, ** - $p < 0,05$. достоверность различий между контрольными группами и основными с ИЗСД

На величины периметра и площади влияют не только реальные размеры клеток, но и способность образовывать выросты (псевдоподии), а также адгезивные свойства клеток. В таблице 4 представлено, что размерные параметры тромбоцитов также, как и распределение по морфологическим типам клеток, не зависят от срока беременности в I триместре. При ИЗСД выявлено достоверное увеличение всех морфометрических показателей клеток в 1,2-1,9 раз.

Так как и на первом этапе, проведена оценка зависимости размерных характеристик тромбоцитов от степени тяжести и уровня компенсации углеводного обмена (табл. 5). Получены аналогичные корреляции: степень нарушения компенсации углеводного обмена прямо пропорциональна увеличению морфометрических показателей клеток, за исключением их высоты. То есть, показатели, отражающие форму клеток и их адгезивные свойства, в первую очередь, зависят от характера течения ИЗСД.

Таблица 5

Распределение морфометрических показателей тромбоцитов в зависимости от степени тяжести и стадии компенсации ИЗСД

Характеристика ИЗСД	Размерные показатели фазово-интерференционных образов клеток				
	D (мкм)	P (мкм)	H (мкм)	S (мкм ²)	V (мкм ³)
Средняя степень тяжести	3,4 ± 0,4*	14,1 ± 0,5	1,3 ± 0,2	7,2 ± 0,5	3,0 ± 0,2
Тяжелое течение	3,7 ± 0,4*	11,9 ± 0,4	1,3 ± 0,3	7,7 ± 0,4	3,2 ± 0,2
Стадия компенсации	3,1 ± 0,2*	9,9 ± 0,3*	1,2 ± 0,2	5,5 ± 0,2*	2,4 ± 0,3*
Стадия субкомпенсации	3,4 ± 0,3***	10,4 ± 0,4**	1,3 ± 0,2	6,6 ± 0,3***	3,0 ± 0,3*
Стадия декомпенсации	3,6 ± 0,4***	12,2 ± 0,4***	1,3 ± 0,3	8,1 ± 0,3***	3,2 ± 0,4*

*, ** P < 0,05 – достоверность различий между стадиями компенсации ИЗСД

Увеличение морфометрических показателей тромбоцитов при беременности на фоне ИЗСД связано с особенностями течения заболевания и появлением высокого процента активированных клеток с измененной формой, что способствует их адгезии и агрегации и риску тромботических осложнений.

Патоморфологическому исследованию подверглись соскобы маточно-плацентарной области 57(57,0%) женщин с ИЗСД и 60(60,0%) из контрольных групп, прервавших данную беременность. В группах с ИЗСД 20(20,0%) произведен искусственный аборт по желанию пациентки, 15(15,0%) - аборт по медицинским показаниям в связи с осложненным течением основного заболевания и неблагоприятным прогнозом для состояния беременной и плода, у 22(22,0%) диагностирована неразвивающаяся беременность. В группах контроля неразвивающаяся беременность диагностирована у 9(9,0%) пациенток, что в 2,5 раза реже, 53 (53,0%) произвели искусственный аборт.

Первая контрольная группа (неосложнённая беременность), 5-8 недель гестации. При морфологическом исследовании эндометриальных сегментов спиральных артерий в контрольной группе отмечено, что просвет артерий примерно в половине наблюдений расширен умеренно, в сроках 7-8 недель гестации – широкий. При этом эндотелиальная выстилка сохранена на большей части интимы. Внутрисосудистый цитотрофобласт в просвете спиральных артерий выявлен во всех наблюдениях, причем в половине случаев – в виде единичных разрозненных клеток, а в других – в виде групп или пластов клеток, частично перекрывающих просвет артерий. Полная закупорка просвета спиральных артерий цитотрофобластическими пробками отмечена в трех случаях. Отложения фибриноида в большинстве наблюдений замещают мышечно-эластические волокна стенки спиральных артерий частично, а в случаях 7-8 недель гестации – субтотально. В одном наблюдении в маточно-плацентарной области обнаружены многоядерные гигантские клетки.

При морфологическом исследовании ворсинчатого хориона в 1-й группе отмечены эмбриональные ворсины с двухслойным эпителиальным покровом, рыхлой стромой и сосудами капиллярного типа, в просвете которых выявляются единичные типичные эритроциты, но преобладают – эритробласты. При морфологическом исследовании ворсинчатого хориона в группе 7-8 недель гестации отмечено появление опорных ворсин с наличием в центре сосудов типа артериол и венул, а также эмбриональные ворсины с сосудами капиллярного типа, в просвете которых в примерно равном соотношении выявляются типичные эритроциты и эритробласты.

Вторая контрольная группа (неосложнённая беременность), 9-12 недель гестации. При морфологическом исследовании эндометриальных сегментов спиральных артерий в контрольной группе отмечено, что просвет артерий в большинстве наблюдений значительно расширен (мешковидная дилатация) и лишь в единичных случаях – широкий. При этом эндотелиальная выстилка сохранена на меньшей части интимы или

отсутствует, а внутрисосудистый цитотрофобласт чаще и на значительном протяжении замещает ее.

Внутрисосудистый цитотрофобласт в просвете спиральных артерий выявлен во всех наблюдениях, причем в половине случаев группы и пласты клеток перекрывают просвет артерий частично, а в других – полностью. Отложения фибриноида только в четверти случаев замещают мышечно-эластические волокна стенки спиральных артерий субтотально, в основном же выявляется их тотальное замещение фибриноидом. Многоядерные гигантские клетки в маточно-плацентарной области обнаружены почти в половине случаев.

При морфологическом исследовании ворсинчатого хориона отмечены опорные ворсины с наличием в центре сосудов типа артериол и венул, а также ворсины с более тонким, чем в эмбриональных, эпителиальным покровом и сосудами капиллярного типа, в просвете которых преобладают типичные эритроциты, а эритробласты – единичные или отсутствуют.

В таблице 6 представлен сравнительный анализ морфологических признаков гестационной перестройки эндометриальных сегментов спиральных артерий в контрольных группах.

Таблица 6

Морфологические признаки гестационной перестройки эндометриальных сегментов спиральных артерий (в баллах) в первом триместре при неосложнённой беременности ($M \pm m$)

Признак	Срок беременности (п.о.)	
	5-8 нед	9-12 нед
Просвет артерии	$1,9 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,2$
Эндотелиальная выстилка	$1,5 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,2$
Внутрисосудистый ЦТ	$1,8 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,1$
Интерстициальный ЦТ	$2,9 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2$
Отложения фибриноида	$1,6 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,3$
МИГП:	$9,8 \pm 0,3$	$13,7 \pm 0,3$

Итак, при неосложненной беременности МИГП, суммирующий вклад всех морфологических признаков в структурные изменения спиральных артерий, имеет высокие значения и стабильную прогрессию.

Первая основная группа (с ИЗСД), 5-8 недель гестации. При морфологическом исследовании эндометриальных сегментов спиральных

артерий в первой группе с ИЗСД отмечено, что просвет артерий во всех наблюдениях не расширен или расширен незначительно и только в 20% случаев – расширен умеренно. При этом эндотелиальная выстилка сохранена на всем протяжении или на большей части интимы. Внутрисосудистый цитотрофобласт в просвете спиральных артерий выявлен в единичных случаях в виде отдельных разрозненных клеток, полная закупорка просвета артерий цитотрофобластическими пробками не обнаружена ни в одном наблюдении. Отложения фибриноида в стенке спиральных артерий примерно в половине случаев не выявлены, чуть реже – в виде отдельных мелких фрагментов частично замещают мышечно-эластические волокна. Многоядерные гигантские клетки в маточно-плацентарной области не обнаружены ни в одном наблюдении.

При морфологическом исследовании ворсинчатого хориона в группе с ИЗСД в сроки 5-8 недель гестации отмечены ворсины мезенхимального типа с истонченным эпителиальным покровом и отечной бессосудистой стромой.

Вторая основная группа (с ИЗСД), 9-12 недель гестации. При морфологическом исследовании эндометриальных сегментов спиральных артерий в основной группе отмечено, что просвет артерий только в 45% наблюдений расширен умеренно, в остальных случаях – не расширен или расширен незначительно. При этом эндотелиальная выстилка сохранена на большей части интимы. Внутрисосудистый цитотрофобласт в просвете спиральных артерий выявлен в 70% случаев в виде отдельных разрозненных клеток или пластов клеток с частичным перекрытием просвета артерий, в остальных – не обнаружен. Полная закупорка просвета спиральных артерий цитотрофобластическими пробками, как и на предыдущих сроках беременности, не обнаружена ни в одном наблюдении. Отложения фибриноида в большинстве случаев замещают мышечно-эластические волокна стенки артерий частично, в трети наблюдений – субтотально, а в единичных случаях – не выявлены. Многоядерные гигантские клетки в маточно-плацентарной области обнаружены только в двух наблюдениях.

При морфологическом исследовании ворсинчатого хориона в группе с ИЗСД в сроки 9-12 недель гестации отмечены ворсины мезенхимального типа с истонченным эпителиальным покровом и отечной бессосудистой стромой (вариант патологической незрелости), реже – ворсины эмбрионального типа с истонченным эпителиальным покровом, в отечной строме которых выявляются зачатки капилляров или мелкие капилляры с наличием в просвете единичных эритробластов (вариант дииссоциированного развития).

При исследовании маточно-плацентарной области в основной группе отмечено, что на протяжении первого триместра беременности инвазия внутрисосудистого цитотрофобласта выражена слабо и нарастает медленно. Это сопровождается сохранением или частичной утратой эндотелиальной выстилки спиральных артерий, отсутствием или частичным замещением

фибриноидом мышечно-эластических волокон и, как следствие, к концу первого триместра беременности просвет спиральных артерий не расширен или расширен незначительно. При этом инвазия интерстициального цитотрофобласта на протяжении первого триместра постепенно снижается и не имеет корреляции со сроком беременности.

Результаты полуколичественной оценки основных морфологических признаков гестационной перестройки эндометриальных сегментов спиральных артерий в первом триместре беременности в основных группах представлены в таблице 7.

Таблица 7

Морфологические признаки гестационной перестройки эндометриальных сегментов спиральных артерий (в баллах) в первом триместре беременности у беременных с ИЗСД ($M \pm m$)

Признак	Срок беременности (п.о.)	
	5-8 нед	9-12 нед
Просвет артерии	$0,2 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$
Эндотелиальная выстилка	$0,6 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,2$
Внутрисосудистый ЦТ	$0,6 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,2$
Интерстициальный ЦТ	$2,2 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
Отложения фибриноида	$0,8 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$
МИГП:	$4,5 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,4$

Таким образом, МИГП на всех этапах ранней гестации при ИЗСД имеет в 2,2 раза меньшие значения, чем при неосложненной беременности.

В стенке артерий при ИЗСД в области эндотелия выявлены группы дистрофически измененных «пенистых» клеток, так называемый атероз, что является морфологическим эквивалентом дисфункции эндотелия и микроангиопатии.

Описанные структурные изменения спиральных артерий маточно-плацентарной области не позволяют обеспечить приток в межворсинчатое пространство артериальной крови адекватно возрастающим потребностям плода, а гестационная перестройка спиральных артерий в целом при ИЗСД слабо выраженная или отсутствует. Секреторная и пролиферативная активность в инвазивном цитотрофобласте в первом триместре беременности при патологической незрелости плаценты не обнаружена.

В формирующемся межворсинчатом пространстве уже в первом триместре беременности обнаруживаются микротромботические изменения и сладжирование эритроцитов.

При ИЗСД в первом триместре беременности выявлены выраженные морфологические изменения в формирующемся маточно-плацентарном комплексе не только при проявлениях ранней эмбриоплацентарной недостаточности (неразвивающейся беременности и самопроизвольных выкидышах), но и при клинически бессимптомной незрелости плаценты, обнаруженной при проведении искусственных абортов по немедицинским показаниям.

Таким образом, при ИЗСД с первых недель формируется патогенетический каскад нарушений: ремоделирования спиральных артерий, микроциркуляции, гемодинамики при формировании плацентарного ложа, дисфункции эндотелия с повышением синтеза прессорных субстанций, активации клеточного звена гемостаза и взаимодействии активированных тромбоцитов с эндотелием - всё это способствует ишемии, локальной гипоксии, метаболическому ацидозу, микротромботическим изменениям в капиллярах и артериолах, приобретению интимой сосудов протромботических свойств, и, как следствие, - прогрессированию диабетической микроангиопатии и еще большей дисфункции эндотелия. Таким образом, функционирует своеобразный порочный круг, усугубляющий сосудистые нарушения при ИЗСД.

ВЫВОДЫ.

1. Беременные с ИЗСД – репродуктивно активные женщины, в 72,0% непланирующие предстоящую беременность, с лабильным течением диабета в ранние сроки гестации (декомпенсация в 51,0%) и высокой частотой осложнений первого триместра беременности (в 74,0%), коррелирующих с уровнем компенсации углеводного обмена.
2. Показатели кровотока в маточных артериях при ИЗСД варьируют от $0,71 \pm 0,07$ см/сек в 5-8 недель до $0,65 \pm 0,09$ см/сек в 9-12 недель, в артериях плацентарного ложа - от $0,77-0,57$ см/сек в 5-8 недель до $0,63-0,54$ см/сек в 9-12 недель, не зависят от характера течения ИЗСД, достоверно отличаясь от неосложненной беременности только в маточных артериях. Допплерометрический метод исследования в ранние сроки беременности имеет ограниченное применение, позволяя косвенно судить о степени выраженности нарушений в формирующемся маточно-плацентарном комплексе.
3. Особенности морфофункционального статуса тромбоцитов периферической крови у беременных с ИЗСД в первом триместре являются: увеличение количества активированных форм клеток с

измененной формой и способностью к адгезии, коррелирующее со степенью компенсации углеводного обмена; увеличение всех размерных показателей клеток (диаметра, периметра, площадь, высоты, объема) в 1,2-1,9 раз. Выявленные изменения морфофункционального статуса тромбоцитов являются предикторами микротромбозов в формирующемся межворсинчатом пространстве.

4. Значимыми морфофункциональными особенностями формирующегося маточно-плацентарного комплекса при ИЗСД следует считать: снижение инвазии внутрисосудистого цитотрофобласта с сохранением или частичной утратой эндотелиальной выстилки спиральных артерий; дистрофию эндотелиальных клеток с формированием пенистых структур; отсутствие или частичное замещение фибриноидом мышечно-эластических волокон с незначительным расширением просвета спиральных артерий; патологическую незрелость или диссоциированное развитие ворсинчатого дерева; микротромбоз и сладжирование эритроцитов в формирующемся межворсинчатом пространстве. Выявленные структурные нарушения обуславливают раннюю эмбриоплацентарную недостаточность. Степень гестационной перестройки эндометриальных сегментов спиральных артерий у беременных с ИЗСД составляет 19,6%, существенно отличаясь от неосложнённой беременности (97,5%) и оценивается как слабо выраженная.
5. Патогенетическими механизмами осложнений ранней гестации у беременных с ИЗСД являются: универсальная диабетическая микроангиопатия, распространяющаяся на маточно-плацентарную область, дисфункция эндотелия, прямая глюкозотоксичность, прокоагулянтное звено гемостаза, приводящие к нарушениям микроциркуляции, трофики и неоангиогенеза. Патогенетический каскад нарушений способствует ишемии, локальной гипоксии, метаболическому ацидозу, микротромботическим изменениям в капиллярах и артериолах, приобретению интимой сосудов протромботических свойств, и, как следствие, - прогрессированию диабетической микроангиопатии и еще большей дисфункции эндотелия. Функционирует своеобразный порочный круг, усугубляющий сосудистые нарушения при ИЗСД.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИКУ.

1. Резервы повышения благополучных исходов беременности при ИЗСД: надежная контрацепция для исключения непланируемой нежеланной беременности - профилактика репродуктивных потерь; комплексная предгравидарная подготовка совместно со смежными специалистами, прошедшими специализированное обучение в области акушерской

диабетологии; целевые уровни гликемии на этапах предгравидарной подготовки и ранних сроках беременности.

2. При морфологическом исследовании спиральных артерий маточно-плацентарной области целесообразно определять морфологический индекс гестационной перестройки, позволяющий объективно оценить полноценность гестационной перестройки спиральных артерий и возможность обеспечения адекватного маточно-плацентарного кровотока.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. **Буренкова И.А.,** Ордиянц И.М., Василенко И.А., Сармосян М.А. Роль морфофункционального статуса тромбоцитов в первом триместре беременности, осложненной инсулинзависимым сахарным диабетом // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология».** – 2010. - №6. – С. 92-97.
2. **Буренкова И.А.,** Ордиянц И.М., Бурганова Л.Р., Забозлаев Ф.Г., Златовратская Т.В., Сармосян М.А. Патоморфологические аспекты формирования эмбриохориального комплекса в первом триместре беременности, осложненной инсулинзависимым сахарным диабетом различной степени тяжести и стадии компенсации // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология».** - 2011. - №5. – С. 19-26.
3. **Буренкова И.А.,** Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Златовратская Т.В., Старцева Н.М., Сармосян М.А. Актуальные патофизиологические вопросы течения первого триместра беременности на фоне инсулинзависимого сахарного диабета // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология».** - 2011. - №6. – С. 297-306.
4. Забозлаев Ф.Г., Ордиянц И.М., **Буренкова И.А.** Особенности формирования маточно-плацентарного комплекса в первом триместре беременности, осложненной инсулинзависимым сахарным диабетом // **Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя».** – М., 28 сентября - 1 октября 2010. - С. 69-70.
5. **Буренкова И.А.,** Ордиянц И.М., Кузенкова Т.В. Морфофункциональный статус тромбоцитов при беременности, осложненной сахарным диабетом I типа // **Материалы III Всероссийской научно-практической конференции «Цитоморфометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты».** – М., 2010. - С. 8-10.
6. Кузенкова Т.В., Горгидзе А.О., **Буренкова И.А.** Применение гипербарической оксигенации в комплексе лечения беременных с сахарным диабетом I типа // **Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Охрана репродуктивного здоровья – будущее**

- России», посвященной десятилетию кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Белгородского государственного университета. - Белгород, 11-12 марта 2010. - С. 44-46.
7. Апресян С.В., Виноградская Ю.Б., Васина О.Н., Макаева Д.А., **Буренкова И.А.** Характеристика морфофункционального состояния тромбоцитов при физиологической беременности и угрозе ее прерывания в I триместре // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Охрана репродуктивного здоровья – будущее России», посвященной десятилетию кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Белгородского государственного университета. - Белгород, 11-12 марта 2010. – С. 10-13.
 8. I. Ordinyants, I. Vasilenko, **I. Burenkova**, S. Apresyan, A. Arutyunyan. The features of living platelet morphophunctional status at the pregnancy complicated by the type 1 diabetes // Abstracts from the 21st International Congress on Thrombosis. The Start of a New Era Antithrombotic Agents. - Milan, July 6-9, 2010.
 9. I. Ordinyants, I. Vasilenko, **I. Burenkova**, M. Sarmosyan, O. Vasina. Prognostic value of Thrombocytic morphophunctional state in the first trimester of pregnancy complicated by insulin-dependent diabetes mellitus // Abstracts from the 13th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI). – Berlin, November 4-7, 2010.
 10. **I.A. Burenkova**, V.E. Radzinsky, I.M. Ordinyants, F.G. Zabozaev, T.V. Zlatovratskaya, N.M. Startseva, M.A. Sarmosyan. Peculiarities of embryochorionic complex formation in the first trimester of pregnancy complicated by various-severity and various-compensation-stage insulin-dependent diabetes mellitus // Abstracts from the 6th International Symposium on Diabetes & Pregnancy. – Salzburg, March 24-26, 2011.

ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ ГЕСТАЦИИ У ЖЕНЩИН С ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ИЗСД)

БУРЕНКОВА ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА
(Россия)

Диссертационное исследование посвящено изучению ранней гестации у женщин с ИЗСД с целью улучшения исходов беременности и родов. Расширены представления о патогенезе осложнений беременности с ИЗСД, дана комплексная оценка этапов ранней гестации в зависимости от степени тяжести и стадии компенсации основного заболевания. Получены данные по морфофункциональной гетерогенности популяции циркулирующих тромбоцитов периферической крови у беременных с ИЗСД. Предложен и внедрён морфологический индекс гестационной перестройки спиральных артерий маточно-плацентарной области, повышающий информативность, объективность и точность

исследований.

FEATURES OF EARLY GESTATION IN WOMEN WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS (IDDM)

BURENKOVA IRINA A.

(Russia)

This dissertation is devoted to the study of early gestation in women with IDDM in order to improve outcomes of pregnancy and childbirth. It has provided for an enhanced understanding of the pathogenesis of pregnancy complications in IDDM. Furthermore, it added importance to the comprehensive assessment of the early stages of gestation, depending on the severity and stage of compensation for the underlying disease. The data on the morphological and functional heterogeneity of the population of circulating platelets in the peripheral blood of pregnant women with IDDM was taken from this study. A restructuring of the morphological index of gestational spiral arteries uteroplacental region increasing information content was proposed and implemented. Such an approach to this study proved objectivity and accuracy of research programme.