

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ЯВІР Владислав Сергійович

УДК 618.36-008.6-06:616.379-008.64]-07-084-085

ДИСЕРТАЦІЯ

**Оптимізація методів діагностики та лікування плацентарної дисфункції
у жінок з гестаційним діабетом**

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я» Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ Явір В.С.

Науковий керівник – Говсєєв Дмитро Олександрович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Явір В.С. Оптимізація методів діагностики та лікування плацентарної дисфункції у жінок з гестаційним діабетом.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2025.

Зміст анотації

Дисертаційна робота присвячена вивченню ролі маркерів ендотеліальної функції, стану глікемічного профілю, гормональної функції плаценти у розвитку гестаційного діабету для удосконалення лікувально-профілактичних заходів і оцінки їх ефективності.

Поширеність ГД у світі значно варіюється, що може залежати від діагностичних критеріїв, які використовуються для скринінгу, та різноманітності досліджуваних груп населення. Вважається, що основним механізмом, який лежить в основі ГД, є розвиток пошкодження ендотелію, спричинений двома основними факторами: хронічним запаленням низького ступеня та гіперглікемією. Залишається актуальним проведення наукових досліджень, спрямованих на раннє виявлення гестаційного діабету і його ускладнень, стандартизації діагностичних критеріїв, персоналізації догляду та лікування вагітних з цим патологічним станом, з метою вдосконалення стратегій по його ефективному управлінню для запобігання ускладненням у матері та дитини.

Метою даної роботи є зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з гестаційним діабетом шляхом визначення судинних та плацентарних факторів прогнозування виникнення плацентарної дисфункції та розробки і впровадження комплексу профілактичних та лікувальних заходів.

Завдання дослідження:

1. Визначити частоту та структуру акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з гестаційним діабетом та можливі фактори ризику його розвитку.
2. Провести аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при різних клініко-патогенетичних класах гестаційного діабету з урахуванням ступеню тяжкості плацентарної дисфункції.
3. Виконати аналіз матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу з урахуванням класу гестаційного діабету та встановити роль порушень стану фетоплацентарного комплексу в розвитку ускладнень перебігу вагітності, пологів, порушень стану плода і новонародженого у жінок з гестаційним діабетом.
4. Оцінити структурно-функціональні особливості ендотеліальної системи у вагітних з гестаційним діабетом на підставі визначення маркерів ендотеліальної функції та стану глікемічного профілю.
5. Визначити гормональну функцію плаценти у жінок з гестаційним діабетом.
6. Розробити прогностичні критерії порушень гестації і перинатальних ускладнень у хворих на гестаційний діабет за даними показників розвитку плацентарної дисфункції та удосконалити профілактичні та лікувальні заходи і оцінити їх ефективність.

Згідно дизайну дослідження був проведений клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при різних клініко-патогенетичних класах гестаційного діабету з урахуванням ступеню тяжкості плацентарної дисфункції.

Обстежені вагітні були розподілені на дві групи дослідження. Основну групу склали 90 вагітних жінок хворих на гестаційний діабет, з яких 50 вагітних з гестаційним діабетом класу A1 (інсулінонезалежним) віднесено до підгрупи I та 40 вагітних з ГД класу A2 (інсулінозалежним) – до підгрупи II. Контрольну групу склали 30 жінок без плацентарної дисфункції, з фізіологічним перебігом вагітності.

Дослідження проведено у декілька етапів. На першому етапі визначено частоту та структуру акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з гестаційним діабетом.

На другому етапі проведено аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при різних клініко-патогенетичних класах гестаційного діабету з урахуванням ступеню тяжкості плацентарної дисфункції.

Третій етап складався з аналізу матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу з урахуванням класу гестаційного діабету та встановлення ролі порушень стану фетоплацентарного комплексу в розвитку ускладнень перебігу вагітності, пологів, порушень стану плода і новонародженого у жінок з гестаційним діабетом.

На четвертому етапі ми оцінювали структурно-функціональні особливості ендотеліальної системи у вагітних з гестаційним діабетом на підставі визначення маркерів ендотеліальної функції та стану глікемічного профілю.

П'ятий етап дослідження був присвячений оцінці гормональної функції плаценти у жінок з гестаційним діабетом.

Заключний (шостий) етап дослідження складався з розробки прогностичних критеріїв порушень гестації і перинатальних ускладнень у хворих на гестаційний діабет за даними показників розвитку плацентарної дисфункції та удосконалення лікувально-профілактичних заходів і оцінки їх ефективності.

Використовувалися наступні методи дослідження: клініко-анамнестичне обстеження, лабораторні, інструментальні, математично-статистичні.

Дизайн проведеного дослідження було схвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Проведене дослідження не містило підвищеного ризику для суб'єктів дослідження і виконувалось з урахуванням дійсних біоетичних правил та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів, протокол № 192 від 24 лютого 2025 року.

В результаті проведеного дослідження розроблено два калькулятора (розроблених на базі мультиноміальної логістичної регресії), що включали множинний аналіз факторів для визначення ризику розвитку гестаційного діабету типу A1 або A2 у здорових жінок з нормальним соматичним станом. Дані моделі дозволяють не лише класифікувати пацієнтів за станами, але й оцінити точні ймовірності настання гестаційного діабету типу A1 чи A2, використовуючи різні клінічні показники.

Наукова новизна одержаних результатів

Набули подальшого розвитку дослідження з вивчення ролі ендотеліальної дисфункції, гормональних, метаболічних та плацентарних факторів у патогенезі акушерських та перинатальних порушень у жінок із гестаційним діабетом.

Удосконалена діагностика плацентарної недостатності. Доведено, що дисфункція в ендотеліальній системі приймає пряму участь у виникненні патології судин у хворих на ГД. Це дає підстави стверджувати, що порушення в системі простагландинів та ендотелію, які призводять до значного дисбалансу між речовинами пресорної та депресорної, агрегантної та антиагрегантної дії з переважанням впливу перших, можуть сприяти виникненню таких ускладнень вагітності як преєклампсія, порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

Виявлено суттєве зниження рівня простагландинів, як однієї з периферичних регуляторних судинних систем, у становленні адаптаційних механізмів при прееклампсії у вагітних з ГД. Недосконалість формування механізмів адаптації та нестійкість їх під час вагітності у хворих на ГД сприяє частому виникненню прееклампсії.

Доведено, що до переліку загальновизнаних контрольованих кількісних параметрів прееклампсії рекомендовано включити простациклін, тромбоксан, Ет-1 і NO.

Виявлені істотні зрушення ендотеліальної функції при ГД, глибина яких залежить від своєчасної діагностики ГД, тяжкості та компенсації основного захворювання.

Встановлено, що ендотеліальна дисфункція у вагітних, хворих на ГД, може бути одним з ланцюгів патологічного механізму розвитку прееклампсії та діабетичної фетопатії.

Дисертантом розроблено два калькулятора (на базі мультиноміальної логістичної регресії) для визначення ризику розвитку гестаційного діабету типу А1 або А2 у здорових жінок з нормальним соматичним станом, які включали наступні предиктори: співвідношення показників Ет-1/NO та ПГФ2 α /ПГЕ2, наявність надлишкової маси тіла чи ожиріння, обтяжена спадковість щодо цукрового діабету.

Практичне значення одержаних результатів

Серед визначених факторів ризику розвитку ГД, на які можна впливати під час вагітності, ми спостерігаємо патологічне (надмірне) збільшення маси тіла в I-II триместрах. Наведене свідчить про недостатність профілактики захворювання на етапі вагітності та необхідності її удосконалення.

У плодів жінок із ГД класу А2, переважна більшість яких мала ознаки дистресу плода, були виявлені значні зміни показників кровотоку в аорті, в басейні СМА та ниркових артеріях у вигляді підвищення резистентності судин (вірогідність різниці в порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$). Документовано порушення процесів релаксації міокарду, про що свідчили

порушення трансмітрального та транстрикуспідального кровотоку у вигляді співвідношення $E/A > 1$ та достовірного підвищення ФВ ЛШ у порівнянні з показниками контрольної групи.

У новонароджених 1-ї групи було діагностовано достовірно ($p < 0,05$) частіше збереження відкритої артеріальної протоки на 7-му добу життя, у порівнянні з контролем (50,0% та 13,0%, відповідно).

При аналізі показників ендотеліальної функції з урахуванням ступеня тяжкості захворювання відмічена тенденція до зниження в крові хворих концентрації ПГЕ₂ і ПГІ₂ та підвищення ПГФ_{2α} і ТхВ₂ при ГД класу А2.

Однак, концентрація простагландинів вазодилаторної дії у крові хворих при будь-якому ступені тяжкості захворювання достовірно нижча, ніж у здорових жінок ($p < 0,05$).

Аналіз концентрації ендотеліальних медіаторів виявив, що в міру прогресування тяжкості клінічних проявів ГД відмічалось достовірне збільшення концентрації у плазмі Ет-1 у II половині вагітності при ГД класу А2: $21,3 \pm 3,4$ пг/мл проти $13,9 \pm 4,4$ пг/мл при ГД класу А1 та $8,3 \pm 1,4$ пг/мл у здорових, $p < 0,001$.

Отримані дані свідчать, що порушення ендотеліальної функції у хворих на ГД залежить від класу захворювання і проявляється збільшенням вазоконстриктору Ет-1 та зменшенням активності вазорелаксуючих субстанцій – оксиду азоту та L-аргініну.

Результати нашого дослідження показали, що при приєднанні прееклампсії у вагітних, хворих на ГД класу А2, дисбаланс між речовинами пресорних і депресорних груп зростає, що проявляється збільшенням співвідношення ПГФ_{2α}/ПГЕ₂ до 0,36 проти 0,07 у хворих без прееклампсії, ТхВ₂/ПГІ₂ до 1,52 проти 0,46, відповідно, та Ет-1/NO до 8,6 проти 2,41 ($p < 0,05$).

У жінок з ГД під час вагітності визначається значний дисбаланс у ендотеліальній системі. Такий результат цілком зрозумілий, оскільки високі рівні ПГФ_{2α}, ТхВ₂, Ет-1 свідчать про підвищення тону артерій, що, в свою

чергу, є наслідком дисбалансу в системі нейро-гуморальної регуляції з переважанням вазоконстрикторних чинників. Подібний дисбаланс створює передумови розвитку прееклампсії.

Виявлено, що на 26-32 тижні рівень плацентарного лактогену при ГД достовірно перевищує такий у здорових вагітних на 10-16 % в абсолютних значеннях, а медіана – вища за 70 перцентиль (рс). У хворих на ГД 2-го типу в ряді випадків спостерігається падіння рівня цього гормону до 35 рс, що свідчить про зниження гормональної функції плаценти. При аналізі індивідуальної динаміки вмісту Пр встановлено, що зниження Пр менше 25 рс, поєднується з симптомами загрози передчасних пологів, а нижче 15 рс популяції є характерним для випадків значного порушення стану плода, що, очевидно, свідчить про тяжкий ступінь функціональної неспроможності плаценти. Концентрація Пр на 26-32 тижні у вагітних з ГД є на більш низькому рівні в порівнянні з показниками здорових жінок. Після 36 тижнів має місце зниження рівня Пр - майже в два рази (за абсолютними значеннями) у порівнянні зі здоровими вагітними.

Результати аналізу показників плацентарних гормонів (прогестерону і плацентарного лактогену) свідчать, що для вагітних з ГД характерною є плацентарна недостатність. Так, у вагітних з ГД відмічено порушення гормональної функції ФПК, що проявляються змінами як плодових (естріол), так і плацентарних фракцій (плацентарній лактоген, прогестерон). Виявлені гормональні зміни відіграють значну роль у виникненні ускладнень вагітності у цієї категорії хворих.

ВИСНОВКИ

1. Ускладнення вагітності і пологів мали 92,5% хворих на ГД класу А2, коли обстежені з ГД класу А1 – 72,0% ($p<0,05$). Діабетична фетопатія, багатоводдя, дистрес плода мали місце серед жінок із ГД класу А2 у 60,0%, 47,5% та 72,5% випадків, відповідно, ніж в обстежених із ГД класу А1 (18,0%, 16,0%, 34,0%, відповідно $p<0,05$). Плацентарна дисфункція діагностувалась частіше у 2,7 рази у вагітних із ГД класу А2 ($p<0,05$). У жінок із ГД класу А2 виявлено більшу в 4,8 рази частоту надлишкової маси тіла й ожиріння, обтяжену спадковість в 3,3 рази та надмірне збільшення маси тіла в I-II триместрах вагітності у 5,8 рази ($p<0,05$).
2. Великий плід у 2,5 рази частіше мали жінки із ГД класу А2, ніж вагітні із ГД класу А1 ($p<0,05$). У хворих на ГД класу А1 розродження шляхом операції КР кесарів проведено у 2,3 рази, порівняно із вагітними із ГД класу А2 ($p<0,05$). У малюків матерів із ГД класу А2 діабетична фетопатія спостерігалась у 3,4 рази частіше, ніж у немовлят жінок із ГД класу А1 ($p<0,01$). Неврологічні порушення у новонароджених у матерів із ГД класу А1 мали місце в 1,4 разів частіше, ніж у немовлят матерів із ГД класу А2 ($p>0,05$), гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи у 2,8 разів частіше ($p<0,05$).
3. Виявлено у новонароджених від матерів з ГД збільшення розміру заднього рогу бокового шлуночка, у порівнянні з показником контролю ($p<0,05$). Ширина судинного сплетіння на рівні тіла бокового шлуночка у новонароджених в основній групі була у 2 рази більше показника контролю ($p<0,05$). У 16,5% дітей відмічено ознаки набряку структур головного мозку з порушенням церебральної гемодинаміки, у 18,7% - розвиток внутрішньошлуночкових крововиливів 1 ст.
4. У вагітних з ГД рівні простагландинів депресорної дії знижені у 2,3 рази ($p<0,001$), рівень PGI_2 у - у 1,8 рази ($p<0,05$). Рівень $PGF_{2\alpha}$ перевищував показник здорових жінок у 2,1 рази ($p<0,001$), рівень TxB_2 - у 1,6 рази ($p<0,01$). У вагітних з ГД співвідношення простагландинів $F_{2\alpha}/E_2$ було

- більшим у 4 рази за показник здорових жінок ($p < 0,005$), а співвідношення $\text{TxB}_2/\text{ПГІ}_2$ - більше ніж у 3 рази вище за показник здорових жінок ($p < 0,005$).
5. Встановлено превалювання рівня Ет-1 в 2 рази, у порівнянні з контролем ($p < 0,001$). Рівні NO та L-аргініну вагітних з ГД були у 1,7 та 1,5 разів менше показників контролю ($p < 0,01$). Рівень концентрації $\text{ПГЕ}_{2\alpha}$ у жінок із ГД класу А2 був вищим в 1,5 разів за показник вагітних при ГД класу А1 ($p < 0,001$). Прееклампсію було діагностовано у 85,3 % жінок, у яких значення NO менше 3,5 $\mu\text{моль}$ і ПГІ_2 менше 86,4 нг/мл . При підвищенні концентрації Ет-1 більше 8,2 нг/мл і TxB_2 більше 40,5 нг/мл прееклампсія відмічена у 90,5 % вагітних.
6. Встановлено, що у 77,7 % вагітних на початку розвитку прееклампсії відзначається зниження рівня ПЛ, особливо суттєве при тяжкій формі (більш ніж на 25 рс). Відмічено стабільне зростання рівня ПЛ, сполучене з приєднанням ознак діабетичної фетопатії. У 67,5 % вагітних, що страждають на тяжкий ГД 2 типу, з появою клінічних ознак прееклампсії відмічається наростання ознак порушення адаптації. У 32,5 % жінок наростання ознак порушення адаптації не відмічається, проте зберігається нестабільність цієї системи, що проявляється збільшенням розкиду «маргінальних» показників ФПК у 1,5 рази в порівнянні з нормативними.

Ключові слова: вагітність, прееклампсія, плацентарна дисфункція, гестаційний діабет, доплерометрія, кесарський розтин, пологи, стан новонародженого, ультразвукова діагностика, маркери ендотеліальної функції, гормональна функція плаценти, ускладнення вагітності, діабетична фетопатія, Ет-1/NO, $\text{ПГЕ}_{2\alpha}/\text{ПГЕ}_2$.

SUMMARY

Yavir V.S. Optimization of Diagnostic and Treatment Methods for Placental Dysfunction in Women with Gestational Diabetes.

A dissertation submitted for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Healthcare" under specialty 222 "Medicine" – O.O. Bohomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

Annotation content

The dissertation focuses on studying the role of endothelial function markers, glycemic profile status, and placental hormonal function in the development of gestational diabetes (GD) to improve therapeutic and preventive measures and assess their effectiveness.

The prevalence of GD varies significantly worldwide, which can depend on the diagnostic criteria used for screening and the diversity of studied populations. GD is primarily driven by endothelial damage caused by two major factors: low-grade chronic inflammation and hyperglycemia. Research aimed at the early detection of GD and its complications, standardization of diagnostic criteria, and personalized care and treatment for pregnant women with this condition remains crucial. These efforts aim to improve management strategies and prevent maternal and neonatal complications.

The aim of this work is to reduce the frequency and severity of obstetric and perinatal complications in pregnant women with GD by identifying vascular and placental factors predicting the onset of placental dysfunction and subsequently developing and implementing a comprehensive set of therapeutic and preventive measures.

Objectives of the study:

1. Determine the frequency and structure of obstetric and perinatal complications in women with GD and possible risk factors for its development.
2. Analyze the course of pregnancy, delivery, and the condition of the fetus and newborn across different clinical-pathogenetic classes of GD, considering the severity of placental dysfunction.
3. Investigate uteroplacental, placental-fetal, central, and regional fetal circulation patterns concerning GD class and assess the role of fetoplacental complex disturbances in complications during pregnancy, delivery, and neonatal outcomes.
4. Evaluate structural and functional characteristics of the endothelial system in pregnant women with GD based on endothelial function markers and glycemic profile status.
5. Assess the hormonal function of the placenta in women with GD.
6. Develop predictive criteria for gestational and perinatal complications in GD patients, focusing on placental dysfunction indicators, and enhance therapeutic and preventive measures to evaluate their effectiveness.

The study involved a clinical and statistical analysis of pregnancy, delivery, and fetal and neonatal conditions across different clinical-pathogenetic GD classes, considering the severity of placental dysfunction.

A clinical-statistical study involved two groups: 90 women with GD (subgroups A1: non-insulin-dependent; A2: insulin-dependent) and 30 healthy controls.

Methods included clinical, laboratory, instrumental, and statistical analyses.

The study was carried out in several stages. At the first stage, we determined the frequency and structure of obstetric and perinatal complications in women with gestational diabetes.

At the second stage, an analysis of the course of pregnancy, childbirth, the condition of the fetus and newborn was carried out in different clinical and

pathogenetic classes of gestational diabetes, taking into account the severity of placental dysfunction.

The third stage consisted of an analysis of the uteroplacental, placental-fetal, central and regional fetal circulation, taking into account the class of gestational diabetes and to establish the role of disorders of the fetoplacental complex in the development of complications of pregnancy, childbirth, disorders of the fetus and newborn in women with gestational diabetes.

At the fourth stage, we assessed the structural and functional features of the endothelial system in pregnant women with gestational diabetes based on the determination of markers of endothelial function and the state of the glycemic profile.

The fifth stage of the study was devoted to the assessment of the hormonal function of the placenta in women with gestational diabetes.

The final (sixth) stage of the study consisted of developing prognostic criteria for gestational disorders and perinatal complications in patients with gestational diabetes based on indicators of placental dysfunction and improving therapeutic and preventive measures and assessing their effectiveness.

The following research methods were used: clinical and anamnestic examination, laboratory, instrumental, mathematical and statistical.

The design of the study was approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research at the O.O. Bogomolets National Medical University. The study did not pose an increased risk to the study subjects and was carried out taking into account the current bioethical rules and scientific standards for conducting clinical trials involving patients, protocol No. of the year.

As a result of the study, two calculators (developed on the basis of multinomial logistic regression) were developed, which include multiple factor analysis to determine the risk of developing gestational diabetes type A1 or A2 in healthy women with normal somatic condition. These models allow not only to classify patients by condition, but also to estimate the exact probabilities of developing gestational diabetes type A1 or A2, using various clinical indicators.

The scientific novelty of the obtained results.

Further development of studies on the role of endothelial dysfunction, hormonal, metabolic and placental factors in the pathogenesis of obstetric and perinatal disorders in women with gestational diabetes has been achieved.

Diagnostics of placental insufficiency has been improved. It has been proven that dysfunction in the endothelial system takes a direct part in the occurrence of vascular pathology in patients with GD. This gives grounds to argue that disorders in the prostaglandin system and endothelium, which lead to a significant imbalance between substances of pressor and depressor, aggregating and antiaggregating action with the predominance of the influence of the former, can contribute to the occurrence of such pregnancy complications as preeclampsia, impaired functional state of the fetoplacental complex.

The role of prostaglandins, as one of the peripheral regulatory vascular systems, in the formation of adaptation mechanisms in preeclampsia in pregnant women with GD is significantly reduced. The imperfection of the formation of adaptation mechanisms and their instability during pregnancy in patients with GD contributes to the frequent occurrence of preeclampsia.

For the first time in Ukraine, it has been proven that four more can be added to the generally recognized controlled quantitative parameters of preeclampsia (blood pressure, proteinuria, etc.): prostacyclin, thromboxane, Et-1 and NO.

Significant changes in endothelial function in GD have been identified, the depth of which depends on the timely diagnosis of GD, the severity and compensation of the underlying disease.

It has been established that endothelial dysfunction in pregnant women with GD may be one of the chains of the pathological mechanism of the development of preeclampsia and diabetic fetopathy.

For the first time in Ukraine, two calculators (based on multinomial logistic regression) were developed to determine the risk of developing gestational diabetes type A1 or A2 in healthy women with normal somatic condition, which included the

following predictors: the ratio of Et-1/NO and PGF2 α /PGE2 indicators, the presence of excess body weight or obesity, and a strong heredity for diabetes.

The practical significance of the results obtained.

Among the identified risk factors for the development of GD, which can be influenced during pregnancy, we observe pathological (excessive) weight gain in the I-II trimesters. The above indicates the insufficiency of disease prevention during pregnancy and the need for its improvement.

In fetuses of women with GD class A2, the vast majority of which had signs of fetal distress, significant changes in blood flow parameters in the aorta, in the SMA basin and renal arteries were detected in the form of increased vascular resistance (probability of difference compared to the control group, $p < 0.05$). Disturbances in myocardial relaxation processes were documented, as evidenced by disturbances in transmitral and transtricuspid blood flow in the form of the E/A ratio > 1 and a probable increase in LV EF compared to the control group.

Newborns of the 1st group were diagnosed with a statistically significant ($p < 0.05$) higher frequency of preservation of the patent ductus arteriosus on the 7th day of life, compared with the control group (50.0% and 13.0%, respectively).

When analyzing the indicators of endothelial function taking into account the severity of the disease, a tendency was noted to decrease in the blood of patients with PGE2 and PGI2 and increase in PGF2 α and TxB2 with class A2 HD.

However, the concentration of prostaglandins with vasodilator action in the blood of patients with any severity of the disease was significantly lower than in healthy women ($p < 0.05$).

Analysis of the concentration of endothelial mediators revealed that as the severity of clinical manifestations of HD progressed, there was a significant increase in the concentration of Et-1 in plasma in the second half of pregnancy in HD class A2: 21.3 ± 3.4 pg/ml versus 13.9 ± 4.4 pg/ml in HD class A1 and 8.3 ± 1.4 pg/ml in healthy subjects, $p < 0.001$.

The concentration of NO and L-arginine in pregnant women with severe disease was significantly lower than in women with mild HD ($p < 0.05$).

The data obtained indicate that impaired endothelial function in patients with HD depends on the class of the disease and is manifested by an increase in the vasoconstrictor Et-1 and a decrease in the activity of vasorelaxing substances - nitric oxide and L-arginine.

The results of our study showed that with the addition of preeclampsia in pregnant women with GD class A2, the imbalance between substances of the pressor and depressor groups increases, which is manifested by an increase in the ratio of $\text{PGF2}\alpha/\text{PGE2}$ to 0.36 versus 0.07 in patients without preeclampsia, $\text{TxB2}/\text{PGI2}$ to 1.52 versus 0.46, respectively, and Et-1/NO to 8.6 versus 2.41.

In women with GD during pregnancy, a significant imbalance in the endothelial system is determined. This result is quite understandable, since high levels of $\text{PGF2}\alpha$, TxB2 , Et-1 indicate an increase in arterial tone, which, in turn, is a consequence of an imbalance in the neurohumoral regulation system with a predominance of vasoconstrictor factors. Such an imbalance creates the prerequisites for the development of preeclampsia.

The results of our study revealed significant changes in endothelial function in GD, the depth of which depends on the timely diagnosis of GD, the severity and compensation of the underlying disease.

The detected endothelial dysfunction in pregnant women with GD may be one of the chains of the pathological mechanism of the development of preeclampsia and diabetic fetopathy. It was found that at 26-32 weeks the level of placental lactogen in GD significantly exceeds that in healthy pregnant women by 10-16% in absolute values, and the median is higher than the 70th percentile (pc). In patients with type 2 GD, in some cases, a drop in the level of this hormone to 35 pc is observed, which indicates a decrease in the hormonal function of the placenta.

When analyzing the individual dynamics of Pr content, it was found that a decrease in Pr less than 25 rs is combined with symptoms of the threat of premature birth, and below 15 rs of the population is characteristic of cases of significant fetal impairment, which, apparently, indicates a severe degree of functional insufficiency of the placenta. The concentration of Pr at 26-32 weeks in pregnant women with GD

is at a lower level compared to the indicators in healthy women. After 36 weeks, the decrease in Pr level is almost two times lower (in absolute values) compared to healthy pregnant women.

The results of the analysis of placental hormone indicators (progesterone and placental lactogen) indicate that placental insufficiency is characteristic of pregnant women with GD. Thus, in pregnant women with GD, there are violations of the hormonal function of the FPC, manifested by changes in both fetal (estriol) and placental fractions (placental lactogen, progesterone). The identified hormonal changes play a significant role in the occurrence of pregnancy complications in this category of patients.

CONCLUSIONS

1. Complications of pregnancy and childbirth were experienced by 92.5% of patients with GD class A2, while those examined with GD class A1 – 72.0% ($p<0.05$). Diabetic fetopathy, polyhydramnios, fetal distress occurred among women with GD class A2 in 60.0%, 47.5% and 72.5% of cases, respectively, than in those examined with GD class A1 (18.0%, 16.0%, 34.0%, respectively $p<0.05$). Placental dysfunction was diagnosed 2.7 times more often in pregnant women with GD class A2 ($p<0.05$). Women with GD class A2 had a 4.8-fold higher frequency of overweight and obesity, a 3.3-fold higher heredity, and an excessive increase in body weight in the I-II trimesters of pregnancy by 5.8 times ($p<0.05$).

2. Women with GD class A2 had a large fetus 2.5 times more often than pregnant women with GD class A1 ($p<0.05$). In patients with GD class A1, cesarean section was performed 2.3 times more often than in pregnant women with GD class A2 ($p<0.05$). In infants of mothers with GD class A2, diabetic fetopathy was observed 3.4 times more often than in infants of women with GD class A1 ($p<0.01$). Neurological disorders in newborns of mothers with GD class A1 were 1.4 times more common than in infants of mothers with GD class A2 ($p>0.05$), hypoxic-ischemic damage to the central nervous system was 2.8 times more common ($p<0.05$).

3. An increase in the size of the posterior horn of the lateral ventricle was found in newborns from mothers with GD, compared with control indicators ($p < 0.05$). The width of the choroid plexus at the level of the lateral ventricle body in newborns in the main group was 2 times greater than the control indicator ($p < 0.05$). In 16.5% of children, signs of edema of brain structures with impaired cerebral hemodynamics were noted, in 18.7% - the development of intraventricular hemorrhages of the 1st degree.

4. In pregnant women with GD, the levels of prostaglandins of depressant action were reduced by 2.3 times ($p < 0.001$), the level of PGI₂ in - by 1.8 times ($p < 0.05$). The level of PGF₂ α exceeded the indicator of healthy women by 2.1 times ($p < 0.001$), the level of TxB₂ - by 1.6 times ($p < 0.01$). In pregnant women with GD, the ratio of prostaglandins F₂ α /E₂ was 4 times higher than in healthy women ($p < 0.005$), and the ratio of ThB₂/PGI₂ was more than 3 times higher than in healthy women ($p < 0.005$).

5. The prevalence of Et-1 level was established 2 times higher than in controls ($p < 0.001$). The levels of NO and L-arginine in pregnant women with GD were 1.7 and 1.5 times lower than in controls ($p < 0.01$). The concentration level of PGE₂ α in women with GD class A2 was 1.5 times higher than in pregnant women with GD class A1 ($p < 0.001$). Preeclampsia was diagnosed in 85.3% of women with NO values less than 3.5 γ /mol and PGI₂ less than 86.4 pg/ml. With an increase in the concentration of Et-1 more than 8.2 pg/ml and ThB₂ more than 40.5 pg/ml, preeclampsia is observed in 90.5% of pregnant women.

6. It was established that in 77.7% of pregnant women at the beginning of the development of preeclampsia, a decrease in the level of PL is noted, especially significant in severe form (more than 25 pg). A stable increase in the level of PL is noted, combined with the addition of signs of diabetic fetopathy. In 67.5% of pregnant women suffering from severe type 2 diabetes, with the appearance of clinical signs of preeclampsia, an increase in signs of impaired adaptation is noted. In 32.5% of women, an increase in signs of impaired adaptation is not noted, however, the instability of this system remains, which is manifested by an increase

in the spread of "marginal" FPC indicators by 1.5 times compared to the normative ones.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, placental dysfunction, gestational diabetes, Doppler, C-section, childbirth, newborn condition, glycemic profile, markers of endothelial function, hormonal function of the placenta, perinatal complications, diabetic fetopathy, Et-1/NO, $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$.

ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	34
1.1. Діагностика і фактори ризику гестаційного діабету.....	34
1.2. Патофізіологічні механізми гестаційного діабету.....	39
1.2.1. Інсулінорезистентність.....	39
1.2.2. Ендотеліальна дисфункція.....	44
1.3. Преєклампсія як ускладнення гестаційного діабету.....	52
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	59
2.1. Методологічний підхід, дизайн та об'єм дослідження.....	59
2.2. Методи дослідження.....	65
2.2.1 Методи клініко-анамнестичних обстежень.....	65
2.2.2. Лабораторні дослідження.....	65
2.2.3. Інструментальні методи дослідження.....	67
2.2.4. Методи лікування пацієнток.....	69
2.2.5 Математично-статистичні методи досліджень.....	70
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ, СТАНУ ПЛОДА І НОВОНАРОДЖЕНОГО ПРИ РІЗНИХ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ КЛАСАХ ГЕСТАЦІЙНОГО ДІАБЕТУ З УРАХУВАННЯМ СТУПЕНЮ ТЯЖКОСТІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ.....	72
3.1. Результати аналізу перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при різних клініко-патогенетичних класах гестаційного діабету.....	72
3.2. Оцінка матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу з урахуванням класу гестаційного діабету.....	81
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ТА	

ГОРМОНАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ У ВАГІТНИХ ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ДІАБЕТОМ.....	92
4.1. Оцінка структурно-функціональних особливостей ендотеліальної системи у вагітних із гестаційним діабетом.....	92
4.2. Оцінка гормональної функції плаценти у жінок із гестаційним діабетом.....	100
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ.....	106
ВИСНОВКИ.....	126
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	128
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	130
ДОДАТОК 1.....	153
ДОДАТОК 2.....	154

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Авраменко Т. В., Говсєєв Д. О., Явір В. С., Мелліна І. М. Гестаційний діабет: профілактика під час вагітності, скринінг і діагностика захворювання. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2021;1(157):26-32.
2. Явір В. С., Мелліна І. М. Надання медичної допомоги жінкам із гестаційним діабетом: визначення захворювання, поширеність, фактори ризику та наслідки захворювання. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2022;6(163):38-42.
3. Явір В.С., Д.О. Говсєєв. Гормональна функція фетоплацентарного комплексу в жінок із гестаційним діабетом *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2024;2(98):42-47.
4. Явір В.С., Д.О. Говсєєв. Особливості ендотеліальної системи у вагітних із гестаційним діабетом. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2024;4(100).
5. Явір В.С., Д.О. Говсєєв. Роль оксиду азоту, ендотеліну-1 та простагландинів у патогенезі гестаційного діабету. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2024;6(175).

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

- ВЗП – внутрішньоутробна загибель плода
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ГД – гестаційний діабет
- ЕД – ендотеліальна дисфункція
- ЕК – ендотеліальні клітини
- Ет-1 – ендотелін-1
- ЗРП – затримка росту плода
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІР – інсулінорезистентність
- ІГ – простагландин
- ІГІ₂ – простациклін
- ПЕ – прееклампсія
- ПЛ – плацентарний лактоген
- Пр – пролактин
- СРБ – С-реактивний білок
- ФПК – фетоплацентарний комплекс
- ЦД – цукровий діабет
- IADPSG – Міжнародна асоціація дослідницької групи з діабету та вагітності
- IDF – Міжнародна діабетична федерація
- ІЛ-6 – інтерлейкін-6
- LGA – великі для гестаційного віку
- NO – оксид азоту
- NOS – синтаза оксиду азоту
- SGA – малі для гестаційного віку
- TNF- α – фактор некрозу пухлини альфа
- Тх – тромбосан

ВСТУП

Актуальність теми.

Гестаційний діабет (ГД) визначається як порушення толерантності до глюкози, яке вперше виявляється під час вагітності, та є одним з найпоширеніших медичних ускладнень вагітності, а його неадекватне лікування може призвести до серйозних несприятливих наслідків для здоров'я матері та дитини [29, 50, 94, 126].

За даними міжнародних досліджень, близько 11-18% усіх вагітностей ускладнюються ГД, і не має тенденції до зниження захворюваності [1, 6, 178].

Поширеність ГД у світі значно варіюється, що може залежати від діагностичних критеріїв, що використовуються для скринінгу, та різноманітності досліджуваних груп населення [94, 178].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародна федерація гінекології та акушерства (FIGO) та Ендокринне товариство рекомендують використовувати критерії Міжнародної асоціації дослідницької групи з діабету та вагітності (IADPSG) для діагностики ГД, розроблені на основі результатів великого багатонаціонального та багатоцентрового дослідження гіперглікемії та несприятливих наслідків вагітності (HAPO) за участю 23 тис. вагітних жінок [54, 76, 82, 144].

Проте запровадження критеріїв IADPSG для скринінгу ГД не викликало суттєвих покращень щодо подій, пов'язаних із ГД для здорових вагітних без факторів ризику, за винятком неонатальної гіпоглікемії та передчасних пологів [17, 32].

З цієї причини низка експертів продовжують дискутувати щодо того, чи слід модифікувати критерії IADPSG таким чином, щоб обстежувати лише жінок із групи ризику. Однак скринінг лише цієї групи жінок може призвести до того, що ГД не буде діагностовано у 35-47% вагітних, що, безумовно, вплине на акушерські результати [46, 126].

Кожен із цих факторів ризику прямо чи опосередковано пов'язаний із порушенням функції β -клітин та/або чутливістю до інсуліну. Дієти з високим

вмістом насичених жирів, рафінованого цукру, червоного та обробленого м'яса пов'язані з підвищеним ризиком ГД [48, 167, 190], тоді як дієти з високим вмістом клітковини, мікроелементів і поліненасичених жирів – зі зниженим ризиком ГД [41, 144, 167, 190].

Насичені жири впливають на передачу сигналів інсуліну, можуть індукувати запалення та ендотеліальну дисфункцію (ЕД), які є патогенетичними факторами ГД. На противагу вказаному, омега-3-поліненасичені жирні кислоти, в тому числі отримані з риби та морепродуктів, мають протизапальні властивості [144, 167, 170].

Виходячи з цього, вивчення патофізіологічних механізмів гестаційного діабету дозволить точніше прогнозувати розвиток цього захворювання, його несприятливі перинатальні та віддалені метаболічні наслідки, а також сприятиме розробці ефективних технологій профілактики та лікування.

Вважається, що основним механізмом, який лежить в основі ГД, є розвиток пошкодження ендотелію, спричинений двома основними факторами: хронічним запаленням низького ступеня та гіперглікемією [66, 156].

Підвищена секреція інсуліно-антагоністичних гормонів (плацентарних гормонів, кортизолу) під час вагітності призводить до підвищеної резистентності до інсуліну, яка в кінці III триместру досягає значення, подібного до ЦД 2 типу [126, 144].

Плацентарний лактоген (ПЛ), також відомий як хоріонічний соматотропін, являє собою пептидний гормон, який виробляється під час вагітності спеціалізованими ендокринними клітинами синцитіотрофобласта. ПЛ класифікується як член сімейства соматотропінів, до якого також входять гормон росту, пролактин та гормон росту плаценти [80, 159].

Хоча експресія ПЛ присутня лише у клітинах тканини плаценти, вважається, що вона відіграє значну роль у регуляції метаболічних адаптацій як матері, так і плода протягом всієї вагітності [131, 159].

Секреція ПЛ, а також інших плацентарних гормонів, може сприяти розвитку системної резистентності до інсуліну і згодом бути відповідальною

за підвищення рівня глюкози в крові матері для полегшення постачання плода енергетичними субстратами [121, 159].

Під час вагітності епітеліальні клітини (ЕК) зазнають багатьох змін у структурі, цілісності та функції, а, отже, вони пов'язані з численними гестаційними ускладненнями, такими як ГД, прееклампсія та затримка росту плода (ЗРП) [3, 13, 101, 156].

Окрім регуляції проникності і підтримки цілісності стінки кровоносних судин, ЕК виконують важливі ендокринні функції [79, 156]. Вони можуть синтезувати та вивільняти різноманітні вазоактивні фактори ендотелію, які відіграють важливу фізіологічну роль: оксид азоту, ендотелін-1 (Ет-1), інтерлейкін, асиметричний диметиларгінін (ADMA) та ін. [71, 79].

Незважаючи на відомий зв'язок між ГД і ендотеліальною дисфункцією [158], мають місце лише поодинокі відомості щодо потенційної ролі Ет-1 у розвитку ГД. Хоча, дійсно, маркери ЕД можуть дати більше розуміння ролі ендотеліальних порушень, що спричиняють стадії захворювання [66, 160], лише кілька досліджень повідомляли про збільшення циркулюючого Ет-1 при ГД [27, 107].

Дисфункція ЕК включає функціональні зміни ендотелію, такі як порушення регуляції вазодилатації та вазоконстрикції, порушення або надмірний ангіогенез, зниження бар'єрної функції та посилення активації запалення [79].

На сьогоднішній день підтверджений ризик розвитку прееклампсії (ПЕ) у пацієнтів із ГД [89, 109, 125, 134]. Прееклампсія – це мультисистемний розлад, який зазвичай вражає 2-8% вагітних жінок, що складає близько 200 млн випадків. ПЕ є однією з основних причин материнської та перинатальної захворюваності та смертності. Так, щороку в усьому світі від цього захворювання помирає 76 тис. жінок і 500 тис. немовлят [24, 49, 74, 88, 145, 151].

Оскільки ПЕ, як правило асоціюється з ураженням плаценти, судинні прояви, що лежать в основі, а також наявність окисного стресу та

пошкодження ендотелію можуть призвести до затримки росту плода [145]. Найважливішим ускладненням, яке потребує великої уваги шляхом ефективного прогнозування та профілактики ПЕ, є внутрішньоутробна загибель плода (ВЗП), ризик якої широко варіює залежно від популяції, тяжкості ПЕ та наявності факторів супутніх захворювань. До основних причин ВЗП, пов'язаних із ПЕ, належить гостра та хронічна гіпоксія, плацентарна недостатність, ЗРП та відшарування плаценти [145].

Залишається актуальним проведення наукових досліджень, спрямованих на раннє виявлення гестаційного діабету і його ускладнень, стандартизації діагностичних критеріїв, персоналізації догляду та лікування вагітних з цим патологічним станом, з метою вдосконалення стратегій по його ефективному управлінню для запобігання ускладнень у матері та дитини.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна наукова робота в рамках комплексної державної теми «Перинатально–материнські аспекти в акушерській практиці та актуальні питання імунології жіночого здоров'я» (№ держреєстрації 0119U100601) виконана на кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Мета дослідження – знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з гестаційним діабетом шляхом визначення судинних та плацентарних факторів прогнозування виникнення плацентарної дисфункції та розробки і впровадження комплексу профілактичних та лікувальних заходів.

Завдання дослідження:

1. Визначити частоту та структуру акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з гестаційним діабетом та можливі фактори ризику його розвитку.
2. Провести аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при різних клініко-патогенетичних класах гестаційного діабету з урахуванням ступеню тяжкості плацентарної дисфункції.
3. Виконати аналіз матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу з урахуванням класу гестаційного діабету та встановити роль порушень стану фетоплацентарного комплексу в розвитку ускладнень перебігу вагітності, пологів, порушень стану плода і новонародженого у жінок з гестаційним діабетом.
4. Оцінити структурно-функціональні особливості ендотеліальної системи у вагітних з гестаційним діабетом на підставі визначення маркерів ендотеліальної функції та стану глікемічного профілю.
5. Визначити гормональну функцію плаценти у жінок з гестаційним діабетом.
6. Розробити прогностичні критерії порушень гестації і перинатальних ускладнень у хворих на гестаційний діабет за даними показників розвитку плацентарної дисфункції та удосконалити лікувально-профілактичні заходи і оцінити їх ефективність.

Об'єкти дослідження – вагітні хворі на гестаційний діабет.

Предмет дослідження – клінічний перебіг вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при різних клініко-патогенетичних класах гестаційного діабету з урахуванням ступеню тяжкості плацентарної дисфункції.

Методи дослідження:

1. Методи клініко-анамнестичних обстежень.
2. Лабораторні дослідження.
3. Інструментальні методи дослідження.
4. Математично-статистичні методи досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів.

Набули подальшого розвитку дослідження з вивчення ролі ендотеліальної дисфункції, гормональних, метаболічних та плацентарних факторів у патогенезі акушерських та перинатальних порушень у жінок із гестаційним діабетом.

Порушення в системі простагландинів та ендотелію, які призводять до значного дисбалансу між речовинами пресорної та депресорної, агрегантної та антиагрегантної дії з переважанням впливу перших, можуть сприяти виникненню таких ускладнень вагітності як прееклампсія, порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

Виявлено суттєве зниження рівня простагландинів, як однієї з периферичних регуляторних судинних систем, у становленні адаптаційних механізмів при прееклампсії у вагітних з ГД. Недосконалість формування механізмів адаптації та нестійкість їх під час вагітності у хворих на ГД сприяє частому виникненню прееклампсії.

Доведено, що до переліку загальновизнаних контрольованих кількісних параметрів прееклампсії рекомендовано включити простациклін, тромбоксан, Ет-1 і NO.

Виявлені істотні зрушення ендотеліальної функції при ГД, глибина яких залежить від своєчасної діагностики ГД, тяжкості та компенсації основного захворювання.

Встановлено, що ендотеліальна дисфункція у вагітних, хворих на ГД, може бути одним з ланцюгів патологічного механізму розвитку прееклампсії та діабетичної фетопатії.

Дисертантом розроблено два калькулятора (на базі мультиноміальної логістичної регресії) для визначення ризику розвитку гестаційного діабету типу А1 або А2 у здорових жінок з нормальним соматичним станом, які включали наступні предиктори: співвідношення показників Ет-1/NO та ПГФ_{2α}/ПГЕ₂, наявність надлишкової маси тіла чи ожиріння, обтяжена спадковість щодо цукрового діабету.

Практичне значення одержаних результатів.

Серед визначених факторів ризику розвитку ГД, на які можна впливати під час вагітності, ми спостерігаємо патологічне (надмірне) збільшення маси тіла в I-II триместрах. Наведене свідчить про недостатність профілактики захворювання на етапі вагітності та необхідності її удосконалення.

У плодів жінок із ГД класу А2, переважна більшість яких мала ознаки дистресу плода, були виявлені значні зміни показників кровотоку в аорті, в басейні СМА та ниркових артеріях у вигляді підвищення резистентності судин (вірогідність різниці в порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$). Документовано порушення процесів релаксації міокарду, про що свідчили порушення трансмітрального та транстрикуспідального кровотоку у вигляді співвідношення $E/A > 1$ та достовірного підвищення ФВ ЛШ у порівнянні з показниками контрольної групи.

У новонароджених 1-ї групи було діагностовано достовірно ($p < 0,05$) частіше збереження відкритої артеріальної протоки на 7-му добу життя, у порівнянні з контролем (50,0% та 13,0%, відповідно).

При аналізі показників ендотеліальної функції з урахуванням ступеня тяжкості захворювання відмічена тенденція до зниження в крові хворих концентрації ПГЕ₂ і ПГІ₂ та підвищення ПГФ_{2α} і ТхВ₂ при ГД класу А2.

Однак, концентрація простагландинів вазодилаторної дії у крові хворих при будь-якому ступені тяжкості захворювання достовірно нижча, ніж у здорових жінок ($p < 0,05$).

Аналіз концентрації ендотеліальних медіаторів виявив, що в міру прогресування тяжкості клінічних проявів ГД відмічалось достовірне збільшення концентрації у плазмі Ет-1 у II половині вагітності при ГД класу А2: $21,3 \pm 3,4$ пг/мл проти $13,9 \pm 4,4$ пг/мл при ГД класу А1 та $8,3 \pm 1,4$ пг/мл у здорових, $p < 0,001$.

Отримані дані свідчать, що порушення ендотеліальної функції у хворих на ГД залежить від класу захворювання і проявляється збільшенням вазоконстриктору Ет-1 та зменшенням активності вазорелаксуючих субстанцій – оксиду азоту та L-аргініну.

Результати нашого дослідження показали, що при приєднанні преєклампсії у вагітних, хворих на ГД класу А2, дисбаланс між речовинами пресорних і депресорних груп зростає, що проявляється збільшенням співвідношення $\text{ПГF}_{2\alpha}/\text{ПGE}_2$ до 0,36 проти 0,07 у хворих без преєклампсії, $\text{TxV}_2/\text{ПГI}_2$ до 1,52 проти 0,46, відповідно, та Ет-1/NO до 8,6 проти 2,41 ($p < 0,05$).

У жінок з ГД під час вагітності визначається значний дисбаланс у ендотеліальній системі. Такий результат цілком зрозумілий, оскільки високі рівні $\text{ПГF}_{2\alpha}$, TxV_2 , Ет-1 свідчать про підвищення тону артерій, що, в свою чергу, є наслідком дисбалансу в системі нейро-гуморальної регуляції з переважанням вазоконстрикторних чинників. Подібний дисбаланс створює передумови розвитку преєклампсії.

Виявлено, що на 26-32 тижні рівень плацентарного лактогену при ГД достовірно перевищує такий у здорових вагітних на 10-16 % в абсолютних значеннях, а медіана – вища за 70 перцентиль (рс). У хворих на ГД 2-го типу в ряді випадків спостерігається падіння рівня цього гормону до 35 рс, що свідчить про зниження гормональної функції плаценти. При аналізі індивідуальної динаміки вмісту Пр встановлено, що зниження Пр менше 25 рс, поєднується з симптомами загрози передчасних пологів, а нижче 15 рс популяції є характерним для випадків значного порушення стану плода, що, очевидно, свідчить про тяжкий ступінь функціональної неспроможності

плаценти. Концентрація Пр на 26-32 тижні у вагітних з ГД є на більш низькому рівні в порівнянні з показниками здорових жінок. Після 36 тижнів має місце зниження рівня Пр - майже в два рази (за абсолютними значеннями) у порівнянні зі здоровими вагітними.

Результати аналізу показників плацентарних гормонів (прогестерону і плацентарного лактогену) свідчать, що для вагітних з ГД характерною є плацентарна недостатність. Так, у вагітних з ГД відмічено порушення гормональної функції ФПК, що проявляються змінами як плодових (естріол), так і плацентарних фракцій (плацентарній лактоген, прогестерон). Виявлені гормональні зміни відіграють значну роль у виникненні ускладнень вагітності у цієї категорії хворих.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом сумісно з науковим керівником було обрано тему дисертаційного дослідження, розроблено та складено план на основну стратегію виконання роботи. Дисертантом визначено актуальність, мету та задачі дослідження, розроблено його дизайн. Автором особисто опрацьовано наукову літературу за темою дисертації та написано її огляд. Автором особисто проведено формування груп обстеження пацієнток. Дисертантом виконано клініко–параклінічне дослідження хворих. Автором особисто проведено обстеження з отриманням матеріалу для дослідження, заплановані клініко–лабораторні та інструментальні методи обстеження. На основі отриманих результатів проведено лікування. Автором самостійно, із застосуванням сучасних комп'ютерних програм, проведено статистичну оцінку отриманих результатів, написано всі розділи дисертації та за участю наукового керівника, сформульовано висновки і практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в лікарську практику. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано наукові статті. Дисертант самостійно оформив дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри акушерства та гінекології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, 2023, 2024).

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 5 наукових праць, з яких 2 індексуються в Scopus та 3 статті опубліковано у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 154 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики дизайну, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Роботу ілюстровано 17 таблицями та 6 рисунками. Список літератури містить 192 джерела (з них 169 англомовних).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Діагностика і фактори ризику гестаційного діабету

Гестаційний діабет (ГД) визначається як порушення толерантності до глюкози, яке вперше виявляється під час вагітності, та є одним з найпоширеніших медичних ускладнень вагітності, а його неадекватне лікування може призвести до серйозних несприятливих наслідків для здоров'я матері та дитини [29, 50, 94, 126].

За оцінками Міжнародної діабетичної федерації (IDF), кожна шоста живонароджена дитина (17,8%) переносить гіперглікемію внутрішньоутробно. При цьому більшість випадків пов'язані із гестаційним діабетом. За даними міжнародних досліджень, близько 11-18% усіх вагітностей ускладнюються ГД, і не має тенденції до зниження захворюваності [1, 6, 178].

Поширеність ГД у світі значно варіюється, що може залежати від діагностичних критеріїв, що використовуються для скринінгу, та різноманітності досліджуваних груп населення [126, 178].

Згідно з останніми оцінками IDF, найменший рівень поширюваності ГД у відмічається у Північній Америці (7,1%), а найвищий – у країнах Близького Сходу і Північній Африці (27,6%). На глобальному рівні ГД зачіпає близько 14% вагітностей, що становить приблизно 20 мільйонів пологів щорічно [63, 126, 178].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародна федерація гінекології та акушерства (FIGO) та Ендокринне товариство рекомендують використовувати критерії Міжнародної асоціації дослідницької групи з діабету та вагітності (IADPSG) для діагностики ГД, розроблені на основі результатів великого багатонаціонального та багатоцентрового дослідження гіперглікемії та несприятливих наслідків вагітності (HAPO) за участю 23 тис. вагітних жінок [54, 76, 82, 144].

Нещодавно Національний інститут охорони здоров'я США рекомендував двоетапний скринінг на ГД, який був прийнятий Американським коледжем акушерства та гінекології [56].

Однак Hillier T.A. et al. (2021) у великому рандомізованому дослідженні за участю 23 792 вагітних показали перевагу одноетапного скринінгу перед двоетапним у діагностиці ГД. Проте такий алгоритм ніяк не вплинув на ризики великого для гестаційного віку немовля, несприятливих перинатальних результатів, первинного кесаревого розтину або гестаційної гіпертензії чи преєклампсії (ПЕ) [81, 126].

Тому критерії IADPSG є найбільш широко використовуються на сьогодні для діагностики ГД [144]. Згідно ним всім жінкам рекомендовано пройти тест на рівень глюкози в плазмі натщесерце під час їхнього першого пренатального візиту. При цьому рівень глюкози ≥ 92 мг/дл ($\geq 5,1$ ммоль/л) свідчить про ГД. Жінки зі значенням глюкози < 92 мг/дл ($5,1$ ммоль/л) повинні пройти скринінговий тест із застосуванням 75 г безводної глюкози після нічного голодування протягом 8-14 годин між 24-м і 28-м тижнями вагітності. Перевіряють 2-годинний рівень глюкози в плазмі крові [100, 112].

Якщо через 2 години після навантаження глюкозою її рівень знаходиться в межах 8,5-11,0 ммоль/л, це вказує на наявність ГД. При глікемії натще $\geq 7,0$ ммоль/л та/або через 2 год після навантаження глюкозою $\geq 11,1$ ммоль/л мова йде про «маніфестний» ЦД [2].

Значно нижчі, ніж в інших рекомендаціях, граничні показники глікемії призвели до різкого збільшення кількості випадків ГД, що свідчить про кращу ідентифікацію вагітностей із ризиком перинатальних ускладнень. Було відзначено, що перинатальні ризики почали збільшуватися у жінок зі значеннями глюкози, які раніше вважалися «нормальними» [126, 181].

Проте запровадження критеріїв IADPSG для скринінгу ГД не викликало суттєвих покращень щодо подій, пов'язаних із ГД, для жінок без факторів ризику, за винятком зниження ризиків LGA, неонатальної гіпоглікемії та передчасних пологів [17, 32].

Окрім того, такий приріст випадків ГД був пов'язаний зі збільшенням витрат на охорону здоров'я [144, 64].

З цієї причини низка експертів продовжують дискутувати щодо того, чи слід модифікувати критерії IADPSG таким чином, щоб обстежувати лише жінок із групи ризику. Однак скринінг лише цієї групи жінок може призвести до того, що ГД не буде діагностовано у 35-47% вагітних, що, безумовно, вплине на акушерські результати [46, 126].

Тим не менш, наразі скринінг на ГД особливо рекомендується жінкам із високим ризиком цієї патології: наявність гестаційного діабету та/або вроджені вади росту плода при попередній вагітності, народження дитини більше 4500 г, внутрішньоутробна смерть плода, звичне переривання вагітності, симптоми діабету, ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м²), вік старше 35 років, метаболічний синдром, судинні захворювання, сімейний анамнез на цукровий діабет (ЦД) 2 типу у родичів першого ступеня та етнічна приналежність, наприклад, арабська, південноазіатська, латиноамериканська [4, 12, 15, 22, 93].

Серед факторів ризику гестаційного діабету слід відзначити старший вік жінки. За даними IDF найвищий відсоток вагітностей із ГД (37%) припадає на 45-49 років [16, 19, 126, 178].

Згідно Національної системи статистики населення США, відсоток матерів, які народили дитину під час вагітності з ГД, зріс з 6,0% у 2016 р. до 8,3% у 2021 р. Хоча збільшення частоти ГД спостерігалось в кожній віковій групі матерів, показники захворюваності постійно зростали з віком матері. У 2021 р. частота ГД для матерів віком ≥ 40 років склала 15,6%, що було майже в 6 разів вище показника для матерів віком < 20 років [150].

Мета-аналіз Li Y. et al. [116], який проводився на основі 24 досліджень продемонстрував, що відносний ризик (ВР) ГД лінійно зростає зі зміною вікових груп. Для жінок віком < 20 років, 25-29 років, 30-34 роки, 35-39 років і ≥ 40 років ВР становили 0,6; 1,69; 2,73; 3,54 та 4,86 відповідно [116].

До модифікованих факторів, які пов'язані з підвищеним ризиком ГД, можна включити велику масу тіла або індекс маси тіла у жінок до вагітності та надмірний гестаційний приріст ваги під час вагітності [11, 111].

Зростання проблеми надмірної ваги та ожиріння в усьому світі значною мірою сприяє неухильному зростанню захворюваності на цукровий діабет, у тому числі ГД, серед популяції жінок репродуктивного віку, що підкреслює тісний патогенетичний зв'язок даних патологій [14, 53, 95, 192].

Kim S.Y. et al. [98] у своєму ретроспективному когортному дослідженні за участі 1028 вагітних двійнею жінок оцінювали зв'язок між ІМТ матері до вагітності та подальшим ризиком розвитку ГД під час вагітності. Захворюваність на ГД достовірно позитивно корелювала зі збільшенням ІМТ до вагітності з 4,7% у випадку недостатньої ваги, 8,2% у випадку нормальної та 11,7% у випадку надмірної ваги до 17,2% у групах із ожирінням [98].

Звертає увагу, що поєднання високого ІМТ (вище за 30 кг/м²) з наявністю родичів першої лінії з ГД в анамнезі, підвищує ризик цього захворювання до 61% випадків [99, 126, 161].

Народження макросомної дитини є ще одним важливим фактором, який може збільшити ризик як ГД, так і ЦД 2 типу на 20% [123, 126].

Багатоцентрове австрійське дослідження продемонструвало, що ГД під час попередньої вагітності, поява глюкозурії, надмірна вага (ІМТ до зачаття >27 кг/м²), вік понад 30 років та підозра на макросомію при УЗД були найкращими незалежними прогностичними факторами гестаційного діабету. При цьому у випадку попереднього ГД ризик був майже втричі більший [93].

Багатонаціональне європейське дослідження показало, що майже кожна четверта жінка з ожирінням мала підвищений рівень цукру в крові, достатній для діагностики ГД відповідно до критеріїв IADPSG та BOOЗ [77, 94].

У жінок, які раніше лікувалися від синдрому полікістозних яєчників, спостерігається збільшений удвічі відсоток вагітностей із ГД [126].

Крім того, зазначається про приріст частоти ГД на 50% під час вагітності в результаті екстракорпорального запліднення [47].

Кожен із цих факторів ризику прямо чи опосередковано пов'язаний із порушенням функції β -клітин та/або чутливістю до інсуліну. Так, надмірна вага та ожиріння в результаті тривалого надлишкового споживання калорій пригнічує вироблення інсуліну β -клітинами підшлункової залози та сигнальні шляхи інсуліну, навіть незалежно від ІМТ. Дієти з високим вмістом насичених жирів, рафінованого цукру, червоного та обробленого м'яса пов'язані з підвищеним ризиком ГД [48, 167, 190], тоді як дієти з високим вмістом клітковини, мікроелементів і поліненасичених жирів – зі зниженим ризиком ГД [41, 144, 167, 190].

Насичені жири впливають на передачу сигналів інсуліну, можуть індукувати запалення та ЕД, які є патогенетичними факторами ГД. На противагу вказаному, омега-3-поліненасичені жирні кислоти, в тому числі отримані з риби та морепродуктів, мають протизапальні властивості [144, 167, 170].

Сильна кореляція між обробленим м'ясом і ГД залишається такою, навіть після коригування вмісту холестерину, жирних кислот, білка та гемового заліза, що ймовірно пов'язане з побічними продуктами обробки м'яса, такими як нітрати або кінцеві продукти глікування, які є причетними до токсичності β -клітин [144].

А ось зворотний зв'язок між харчовими волокнами та ГД може бути результатом зниження апетиту або уповільненого всмоктування глюкози, зниження потреби в β -клітинах та медіаторах сигналізації інсуліну [144, 190].

Низька та висока вага при народженні належать до ймовірних факторів ризику ГД через їх зв'язок із ІР. Недостатнє харчування в утробі матері плід компенсує, епігенетично змінюючи експресію генів, які беруть участь у накопиченні жиру, використанні енергії та регуляції апетиту. Цікаво, що недостатнє харчування внутрішньоутробно пов'язане зі зменшенням кількості β -клітин. Збереження цих змін після народження визначається як «програмуванням розвитку» [87, 144].

На противагу, надмірне харчування в утробі матері, може призвести до надмірного росту плода. Такі люди частіше відчують гіперглікемію та втому β -клітин ще до народження, що схиляє їх до гіперглікемії під час пізнього метаболічного стресу, наприклад, під час вагітності [144, 146, 192].

Виходячи з цього, вивчення патофізіологічних механізмів гестаційного діабету дозволить точніше прогнозувати розвиток цього захворювання, його несприятливі перинатальні та віддалені метаболічні наслідки, а також сприятиме розробці ефективних технологій профілактики та лікування.

1.2. Патофізіологічні механізми гестаційного діабету

Найважливішими компонентами ГД є дисфункція β -клітин та резистентність тканин до інсуліну. Ряд додаткових органів і систем, таких як мозок, печінка, жирова тканина, м'язи і плацента, сприяють розвитку або впливають перебіг на ГД [126, 144].

1.2.1. Інсулінорезистентність

Нормальна вагітність фізіологічно пов'язана з певним рівнем резистентності до інсуліну, яка може зростати з настанням вагітності. Однак ІР, яка розвивається при нормальній здоровій вагітності, зазвичай не викликає додаткових значних порушень. Вважається, що ГД є наслідком підвищеної потреби в глюкозі під час вагітності, інсулінорезистентності та відносної недостатності секреції інсуліну. По суті, це стан дисбалансу між вивільненням інсуліну підшлунковою залозою та ІР, пов'язаною з вагітністю [62, 156, 189].

В нормі зв'язування інсуліну з його рецептором (IR) відбувається шляхом активації субстрату рецептора інсуліну 1 (IRS-1), який, в свою чергу, ініціює фосфатидилінозитол-3-кіназу (PI3K), що призводить до фосфорилування фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфату (PIP₂) до фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфату (PIP₃). Останній активує фермент Akt2, який сприяє транслокації транспортера глюкози 4 (GLUT4) і поглинанню глюкози в клітину (Рис. 1.1) [52, 144].

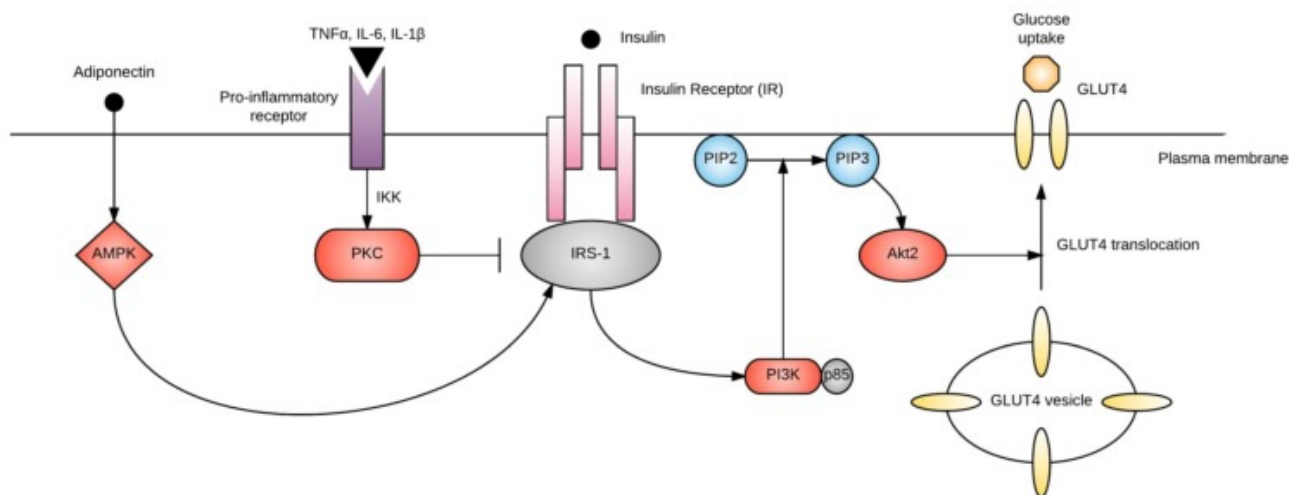


Рисунок 1.1. Схема передачі сигналів інсуліну (адаровано з [144])

Відомо, що адипонектин сприяє активації IRS-1 через АТФ-активовану протеїнкіназу. В той же час прозапальні цитокіни пригнічують IRS-1 за рахунок активації протеїнкінази C [52, 144].

У патогенезі ГД, як і при ЦД 2 типу, ключову роль відіграє інсулінорезистентність, яка виникає, коли клітини перестають адекватно реагувати на інсулін. Швидкість стимульованого інсуліном поглинання глюкози знижується на 54% при ГД порівняно з нормальною вагітністю [52, 68, 126, 144].

На молекулярному рівні резистентність до інсуліну зазвичай пов'язана з порушенням сигналізації інсулінового рецептора, зниженням експресії та аномальною транслокацією GLUT-4 через плазматичні мембрани – основного транспортера, який відповідає за перенесення глюкози в клітину для використання в якості енергії. Звертає увагу, що багато з цих молекулярних змін зберігаються і після вагітності [5, 52, 78, 126, 144, 175].

У м'язовій і жировій тканинах вагітних із ожирінням та вагітних жінок із ГД спостерігається підвищення у 1,5-2 рази рівня регуляторної субодиниці PI3K порівняно з невагітними жінками з ожирінням [43, 126].

У жінок з ГД реєструється збільшення на 62% активності фосфорилювання залишків серину IRS-1 у клітинах поперечно-смугастих м'язів порівняно з контрольною групою вагітних без ГД, що вказує на пострецепторні механізми резистентності до інсуліну [43, 126].

Інсулінорезистентність під час вагітності зумовлена [33, 42, 45, 126]:

- діабетогенною дією плацентарного лактогену (ПЛ), плацентарного гормону росту, гормону росту, адренокортикотропного гормону, пролактину (Пр), естрогенів і гестагенів;
- підвищеною секрецією прозапальних цитокінів: фактору некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерлейкіну-6 (IL-6), резистину і С-реактивного білка (СРБ);
- дефіцитом адипонектину;
- гіперлептинемією та резистентністю центрального лептину;
- порушенням транспорту глюкози в скелетних м'язах.

Підвищена секреція інсуліно-антагоністичних гормонів (плацентарних гормонів, кортизолу) під час вагітності призводить до підвищеної резистентності до інсуліну, яка в кінці III триместру досягає значення, подібного до ЦД 2 типу [126, 144].

Плацентарний лактоген, також відомий як хоріонічний соматотропін, являє собою пептидний гормон, який виробляється під час вагітності спеціалізованими ендокринними клітинами синцитіотрофобласта. ПЛ класифікується як член сімейства соматотропінів, до якого також входять гормон росту, пролактин та гормон росту плаценти [80, 159].

Хоча експресія ПЛ присутня лише у клітинах тканини плаценти, вважається, що вона відіграє значну роль у регуляції метаболічних адаптацій як матері, так і плода протягом всієї вагітності [131, 159].

Секреція ПЛ, а також інших плацентарних гормонів, може сприяти розвитку системної резистентності до інсуліну і згодом бути відповідальною за підвищення рівня глюкози в крові матері для полегшення постачання плода енергетичними субстратами [121, 159].

Виявлення ПЛ в плазмі крові матері відбувається приблизно на 6 тижні вагітності з подальшим лінійним збільшенням його концентрації приблизно до 30 тижня вагітності, досягаючи пікових концентрацій 5000-7000 нг/мл. ПЛ [153].

Ожиріння матері, один із факторів ризику ГД, має руйнівний вплив на експресію плацентарних гормонів. Значне зниження рівнів ПЛ і плацентарного гормону росту спостерігається у доношених плацентах, отриманих від жінок з ожирінням (ІМТ до вагітності $>35 \text{ кг/м}^2$), порівняно з жінками з нормальним ІМТ в межах $20\text{-}25 \text{ кг/м}^2$) [91, 139, 159].

Вплив ПЛ та фактору росту фібробластів людини на протокові клітини підшлункової залози може ефективно індукувати їх дедиференціювання в активні островкові β -клітини [60, 147, 159].

Плацентарний лактоген стимулює рецептори материнського пролактину в β -клітинах підшлункової залози, сприяючи їх адаптації до підвищеної потреби в інсуліні під час фізіологічної вагітності. Крім того, було виявлено, що деякі зміни в молекулярній структурі гену пролактину пов'язані з підвищенням ризику ГД в 2,4 рази [38, 159].

Ngala R.A. et al [132] описали підвищені концентрації ПЛ у I триместрі вагітності в групі вагітних жінок з ЦД 1 типу в порівнянні зі здоровою контрольною групою. Однак вони не помітили відмінностей у рівнях ПЛ в крові між пацієнтками з ГД і здоровими вагітними у II триместрі [132], що збігається з деякими іншими дослідженнями [155]. Однак рівні ПЛ, виміряні в амніотичній рідині у пацієнток без діабету, були значно нижчими порівняно з концентраціями у жінок з ГД [159].

У деяких дослідженнях вже повідомлялося про достовірні позитивні зв'язки між рівнями плацентарного лактогену у матері на 34-му тижні вагітності та вагою немовляти. Була продемонстрована в 1,6 разів вища експресія генів ПЛ у плацентах новонароджених, великих для гестаційного віку, порівняно з тими, які мають нормальний розмір [153].

Надмірний ріст плода при ожирінні та діабеті у матері зазвичай пов'язаний з плацентомегалією. Але не виключено, що результуючий надлишок ПЛ може додатково стимулювати збільшення β -клітин матері та плода та посилити виробництво інсуліну плода, що сприятиме глікогенезу, відкладенню жиру та росту плода [153, 8].

У дослідженні Леміш Н.Ю. та ін. [11] зафіксували підвищення концентрації ПЛ в групі пацієток з ГД (8,08 мг/л) порівняно зі здоровими вагітними (6,41 мг/л, $p=0,027$), яке свідчило про напругу у функціонуванні плацентарної системи. Звертає увагу, що у 30% жінок із ГД рівень ПЛ був зниженим порівняно з показниками контрольної групи і становив у середньому 5,27 мг/л, що свідчило про недостатню функціональну активність плаценти при ГД [10].

Субклінічне запалення у вагітних в результаті синтезу прозапальних цитокінів у плаценті та жировій тканині також призводить до ІР. На даний момент найкраще вивчено вплив TNF- α , IL-6 і СРБ на розвиток резистентності до інсуліну [43, 126].

Khosrowbeygi A. et al. [96] у своєму дослідженні продемонстрували, що пацієтки з ГД у порівнянні зі здоровими вагітними мали достовірно вищі значення TNF- α (225,08 і 115,68 пг/мл відповідно), нижчі значення адипонектину (4,50 і 6,37 мкг/мл) і співвідношення адипонектин/TNF- α (4,31 і 4,80). Автори зауважують, що співвідношення адипонектину/TNF- α , яке значно знижується при ГД порівняно з нормальною вагітністю, може бути інформативним біомаркером для оцінки вагітних жінок з високим ризиком резистентності до інсуліну та дисліпідемії, а також для цілей діагностики та терапевтичного моніторингу щодо ГД [96].

Гіперлептинемія в перші тижні вагітності є предиктором розвитку ГД. Визначення концентрації лептину $\geq 31,0$ нг/мл на 13-му тижні вагітності спричиняє збільшення ризику ГД в 4,7 разів порівняно з ризиком при рівні лептинемії $\leq 14,3$ нг/мл. На кожні 10 нг/мл збільшення концентрації лептину ризик ГД зростає на 21% [148, 83, 126].

У жінок із ГД концентрація адипонектину нижча, ніж у вагітних без порушень вуглеводного обміну, незалежно від їх ІМТ до вагітності. Водночас, низька концентрація адипонектину в I та II триместрах вагітності є предиктором розвитку ЦД [126, 174].

Ще одним механізмом, пов'язаним з розвитком ГД, є дисфункція β -клітин підшлункової залози. Основна функція β -клітин полягає у зберіганні та секреції інсуліну у відповідь на навантаження глюкозою. Коли β -клітини втрачають здатність адекватно визначати концентрацію глюкози в крові або виділяти достатню кількість інсуліну у відповідь, це класифікується як дисфункція β -клітин. Вважається, що дисфункція β -клітин є результатом тривалого надлишкового вироблення інсуліну. Проте точні механізми, що лежать в основі дисфункції β -клітин, вивчені недостатньо і можуть бути різноманітними та складними [126, 144].

Аналіз порушень секреції інсуліну при гестаційному діабеті дає неоднозначні результати. Механізмів гіпертрофії та проліферації β -клітин, що призводять до збільшення секреції інсуліну на 300% у перших двох триместрах фізіологічної вагітності, недостатньо для пояснення ГД [33, 126, 144].

У патогенезі ГД також спостерігається вплив аутоімунних та генетичних факторів, таких як наявність антиінсулінових антитіл, які становлять групу ризику розвитку ЦД 1 типу та латентного аутоімунного діабету у дорослих [126, 105].

ГД зазвичай є результатом дисфункції β -клітин на тлі хронічної резистентності до інсуліну під час вагітності, і, таким чином, як порушення β -клітин, так і ІР є критичними компонентами патофізіології ГД. У більшості випадків ці порушення існують до вагітності та можуть прогресувати, що вказує на підвищений ризик майбутнього розвитку цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань і навіть діабету 1 типу [156, 176, 135, 144].

1.2.2. Ендотеліальна дисфункція

Причини прогресування інсулінорезистентності численні та складні. Попередні дослідження показують, що основним додатковим фактором, який спричиняє вираженість значної ІР, є розвиток плацентарної ендотеліальної

дисфункції. Пошкоджені ендотеліальні клітини (ЕК) в уражених пацієнток сприяють погіршенню ІР та потенційному розвитку ГД. Вважається, що основним механізмом, який лежить в основі ГД, є розвиток пошкодження ендотелію, спричинений двома основними факторами: хронічним запаленням низького ступеня та гіперглікемією [66, 156].

Підвищена концентрація факторів запалення може зробити організм менш чутливим до інсуліну, зрештою призводячи до стійкого підвищення гіперглікемії у вагітних [115].

Згодом, шляхом неферментативного глікозилювання білків, ліпідів і нуклеїнових кислот, гіперглікемія викликає утворення продуктів кінцевого глікування, які, як вважають, сприяють ендотеліальному окислювальному стресу та запаленню, і додатково призводять до пошкодження судин [156].

В результаті цих аномалій відбувається підвищена генерація активних форм кисню, що забезпечує додаткову підтримку ЕД при ГД. Окрім того, відбувається інактивація ферменту синтази оксиду азоту (NOS), що призводить до зниження концентрації оксиду азоту (NO) та зменшення опосередкованої NO вазодилатації та гіпертензії [183, 143, 75].

Ендотеліальні клітини зазвичай реагують на фізіологічні порушення і адаптують свою функцію відповідно до тимчасових змін в організмі. Враховуючи їх багату функціональну здатність, ЕК спроможні протистояти багатьом різним порушенням і компенсувати їх. Однак у разі безперервної та повторюваної стимуляції ЕК можуть виникнути більш значні структурні та функціональні порушення [156, 157].

Під час вагітності ЕК зазнають багатьох змін у структурі, цілісності та функції, а, отже, вони пов'язані з численними гестаційними ускладненнями, такими як ГД, преєклампсія та затримка росту плода (ЗРП) [156, 101, 3, 13].

Судинні ЕК – це тонкий шар одиночних з'єднаних плоских клітин, що вистилають внутрішню поверхню кровоносних судин. Ендотеліальні клітини секретують цитокіни ендокринним, паракринним або аутокринним шляхом,

які регулюють тонус судин і кровотік та підтримують стабільний стан мікроциркуляції [79, 71].

Окрім регуляції проникності і підтримки цілісності стінки кровоносних судин, ЕК виконують важливі ендокринні функції [71, 156]. Вони можуть синтезувати та вивільняти різноманітні вазоактивні фактори ендотелію, які відіграють важливу фізіологічну роль: оксид азоту, ендотелін-1 (Ет-1), інтерлейкін, асиметричний диметиларгінін (ADMA) та ін. [79, 71].

Сполуки, що виділяються ендотелієм, такі як ангіотензин II, ендотелін-1, тромбоксан (Тх) A_2 і простагландин (ПГ) H_2 беруть участь у вазоконстрикції, тоді як оксид азоту, простациклін (ПГ I_2), брадикінін і гіперполяризуючий фактор беруть участь у вазодилатації, таким чином підтримуючи баланс між вазоконстрикцією та вазодилатацією [120, 72].

Простагландини 2-го ряду, включаючи ПГ D_2 , ПГ E_2 , ПГ $F_{2\alpha}$ і ПГ I_2 , окрім підтримки балансу між звуженням і розширенням судин, здійснюють складні та взаємопов'язані ефекти в опосередкуванні функції та проліферації β -клітин підшлункової залози, чутливості до інсуліну, накопичення жиру та ліполізу, а також запальних процесів [179].

Так, дослідження Wang Y. et al. [180] показало, що пригнічення ПГ $F_{2\alpha}$ покращило чутливість до інсуліну та гомеостаз глюкози частково через зниження глюконеогенезу в печінці [180].

Простагландини можуть також підвищити чутливість до інсуліну шляхом зміни запального стану, зменшення надмірної ваги при ожирінні. Підвищення рівня ПГ E_2 покращує запальний профіль, що згодом сприяє підвищенню чутливості до інсуліну в адипоцитах [39, 179].

Серед сполук, які виділяються ендотелієм, NO є найсильнішим фактором релаксації, а Ет-1 – найсильнішим фактором скорочення. Тому обидва вони відіграють важливу роль у підтримці вазодилатації та вазоконстрикції мікросудин [79, 71].

Розташований на межі кровообігу та стінки судини ендотелій реагує, синтезуючи та вивільняючи вазоактивні речовини з антитромботичними,

вазодилатаційними та антиатерогенними властивостями для підтримки судинного гомеостазу [120].

Потужний вазоконстриктор, ендотелін-1, діє через два свої рецептори, які по-різному розподіляються в ендотеліальних і гладком'язових клітинах кровоносних судин [102, 86, 66].

Рецептор А переважно експресується в клітинах гладкої мускулатури судин, тому його активація безпосередньо індукує вазоконстрикцію [66, 37].

Рецептор В експресується як на ендотелії, так і на гладком'язових клітинах судин, тому його активація може призводити як до звуження, так і до розслаблення кровоносних судин. Слід зазначити, що стимуляція вазодилатації відбувається шляхом вивільнення оксиду азоту і простацикліну [66, 173].

Окрім того, Ет-1 стимулює вироблення цитокінів і секрецію активних форм кисню, що вказує на його внесок у прозапальне судинне середовище, поширене при гестаційному діабеті [103, 66, 129].

Під час неускладненої вагітності рівень циркулюючого Ет-1 зазвичай залишається низьким і знижується протягом гестації [66].

Незважаючи на відомий зв'язок між ГД і ендотеліальною дисфункцією [158], мають місце лише поодинокі відомості щодо потенційної ролі Ет-1 у розвитку ГД.

Хоча, дійсно, маркери ЕД можуть дати більше розуміння ролі ендотеліальних порушень, що спричиняють стадії захворювання [66, 160], лише кілька досліджень повідомляли про збільшення циркулюючого Ет-1 при ГД [107, 27].

Lan Q. et al. [107] виявили кореляцію між ЕД та ГД у пацієнток. Продemonстровано, що у жінок із ГД спостерігалось зниження рівнів NO у сироватці крові зі збільшенням секреції Ет-1 порівняно з групою з нормальною толерантністю до глюкози. Ендотеліальна дисфункція корелювала як з рівнем глюкози в плазмі натщесерце, так і з рівнем глюкози в плазмі через 1 або 2

години перорального тесту на толерантність до глюкози у пацієнток із ГД [107].

Дослідження Al-Ofi E. et al. [27] продемонструвало, що сироватковий рівень ангіогенних біомаркерів, у тому числі ендотеліна-1, у вагітних жінок із ГД був достовірно вищим порівняно зі здоровими вагітними жінками ($6,58 \pm 6,12 \pm 0,17$ пг/мл відповідно). Автори зазначають, що змінені рівні ангіогенних біомаркерів у вагітних із ГД, що пов'язані з аномальною плацентацією, можуть порушувати васкуляризацію плаценти, розвиток судинної системи плода та саму резистентність до інсуліну [27].

На противагу цим двом дослідженням, Fato B.R. et al. [66] не виявили чіткої різниці в циркулюючих рівнях або судинній експресії Ет-1 при ГД. Крім того, під час подальшої стратифікації за допомогою клінічного лікування ГД не спостерігалася різниця в рівнях Ет-1 у плазмі крові вагітних с ГД, які керували захворювання дієтою або інсуліном. Автори роблять припущення, що Ет-1 може змінюватися лише при клінічних проявах судинної дисфункції (наприклад, гіпертензія чи прееклампсія). В той же час, зауважено, що фізіологічний баланс ключових вазоконстрикторів і вазодилататорів все ще може бути змінений при ГД, і це вимагає подальшого дослідження [66].

Та ж група авторів продемонструвала, що у пацієнток с ГД, які отримували інсулін, *ex vivo* спостерігалася значно менше звуження сальникових артерій, індуковане ендотеліном-1. Звуження артерій у пацієнток, які лікувались за допомогою дієти, суттєво не відрізнялося від здорових зразків [66].

У дослідженні Лазуренко В.В. та ін. [7] виявлене зниження показників Ет-1 майже втричі ($0,97$ пг/мл) у жінок з наявним діабетом та плацентарною дисфункцією у порівнянні зі здоровими вагітними ($3,12$ пг/мл) та вагітними з діабетом, але без плацентарної дисфункції ($1,54$ пг/мл) [7].

Показано, що ендотеліальна дисфункція передує та сприяє розвитку резистентності до інсуліну, ймовірно, шляхом послаблення опосередкованих інсуліном NO-залежних відповідей судин [184, 97, 163].

Важливо відзначити, що, незважаючи на повернення до нормальної толерантності до глюкози, у жінок із ГД спостерігається зменшення опосередкованого кровотоку плечової артерії через 2-6 місяців після пологів та до 4 років після вагітності. Крім того, реєструється дисфункція коронарних мікросудин приблизно через 6 місяців та 1 рік після пологів у вагітних із ГД [51, 163, 104].

До основного субстрату, необхідного для синтезу оксиду азоту, належить L-аргінін, який є потужним прискорювачем секреції ендокринної системи, оскільки він індукує секрецію інсуліну і глюкагону, які є головними героями метаболізму глюкози [184, 67, 171, 172, 70].

Доклінічні дослідження показали, що L-аргінін може знижувати рівень глюкози в плазмі, покращуючи толерантність до глюкози [61, 67].

Також було показано, що L-аргінін зменшує ожиріння та покращує чутливість до інсуліну на тваринних моделях ожиріння, а також у пацієнтів із діабетом та ожирінням. Поступово було виявлено, що L-аргінін викликає зменшення білої жирової тканини і модуляцію співвідношення бурої проти білої жирової тканини як у клінічних, так і в доклінічних дослідженнях. Ці висновки є дуже актуальними, враховуючи, що ожиріння є одним із основних факторів ризику гестаційного діабету [67].

L-аргінін відіграє важливу роль у ряді метаболічних шляхів, включаючи метаболізм глюкози. Наприклад, якщо метаболізуватися аргіназою, L-аргінін розщеплюється до сечовини та L-орнітину, викликаючи дисрегуляцію β -клітин підшлункової залози, що зумовлює підвищення резистентності до інсуліну та непереносимості глюкози разом із прозапальним станом [128, 67].

Коли L-аргінін метаболізується синтазою оксиду азоту, він виробляє L-цитрулін і NO, причому останній має вирішальне значення для функції ендотелію, секреції інсуліну та покращення чутливості до інсуліну [34, 67, 165].

Таким чином, у фізіологічних умовах шлях метаболізму L-аргініну через NOS має кращу відповідь на рівень глікемії, збільшуючи секрецію та

чутливість до інсуліну. Вважається, що L-аргінін стимулює регенерацію β -клітин шляхом збільшення їх площі [67, 154, 84].

При діабеті стан гіперглікемії знижує NO, який є важливим для регуляції вазодилатації, антикоагуляції, проліферації гладкої мускулатури та загальної антиоксидантної здатності ендотеліальних клітин [69, 67].

Ендотеліальні клітини також мають антикоагулянтну та антитромбозну дію, таким чином підтримуючи достатній кровотік і його швидкість в мікроциркуляції [79, 71].

Дисфункція ЕК включає функціональні зміни ендотелію, такі як порушення регуляції вазодилатації та вазоконстрикції, порушення або надмірний ангиогенез, зниження бар'єрної функції та посилення активації запалення [79].

Існує припущення, що підвищена концентрація інсуліну має здатність індукувати експресію деяких білків у плаценті, які беруть участь у регуляції ангиогенезу та згодом можуть бути залучені до прогресування порушень, опосередкованих ЕД. До мембранних білків, які вважаються пов'язаними з ЕД у цих пацієнток, відносять VCAM-1, ICAM-1, E-селектин, PAI-1 та інші [156, 73, 79].

Ендотеліальна активація збільшує експресію молекул адгезії та сприяє прикріпленню та міграції адгезивних моноцитів, що передують пошкодженню ендотелію [156, 117].

Однак деякі дослідження не виявили суттєвих відмінностей у концентраціях VCAM-1 та ICAM-1 у крові матері при порівнянні пацієнток із ГД та контрольної групи [59, 156].

Головним чином VCAM-1 відіграє роль у передачі сигналу лейкоцитарно-ендотеліальним клітинам, тобто у взаємодії між ЕК та лімфоцитами, моноцитами, еозинофілами та базофілами. Він також бере участь у процесі ангиогенезу та пошкодження ендотелію. VCAM-1 експресується, коли активуються ендотеліальні клітини, отже, його можна зарахувати до біомаркерів ендотеліальної дисфункції [79, 156, 186].

Що стосується зв'язку між VCAM-1 і ГД, деякі дослідження підтвердили значно вищу експресію VCAM-1 у плацентарній тканині та вищі значення VCAM-1 у сироватці крові у пацієток із ГД порівняно зі здоровими вагітними [79, 127], а також знижений VCAM-1 у групі жінок із ГД через три роки після вагітності [36, 156].

Висока експресія VCAM-1 у пацієнтів з ГД може пошкоджувати ендотеліальні та трофобластні клітини судин плаценти, викликаючи дисфункцію плаценти, ішемію плода, гіпоксію та ризик мертвонародження [191].

Судинна експресія ICAM-1 за нормальних фізіологічних умов зустрічається рідко. ICAM-1 зв'язується з антигеном 1, пов'язаним із функцією лімфоцитів, і взаємодіє з циркулюючими лейкоцитами. Деякі патологічні фактори, такі як гіперглікемія та кінцеві продукти глікації, індукують ендотеліальну експресію ICAM-1 і виробництво розчинного ICAM-1 [156, 106].

Незважаючи на суперечливі результати, більшість досліджень підтвердили підвищену експресію ICAM-1 у децидуальних ендотеліальних клітинах, зібраних у жінок із ГД, та підвищення рівня розчинного ICAM-1 у пацієнтів із ГД, що вказує на важливу роль ЕД у патогенезі ГД [108].

Асиметричний диметиларгінін, який діє як інгібітор ендотеліальної синтази оксиду азоту, індукує окислювальний стрес і спричиняє незначне запалення та подальшу ендотеліальну дисфункцію судин [164, 156].

Існують численні суперечливі результати вимірювань ADMA, як потенційний маркер ЕД при ГД, представлені в багатьох дослідженнях [31]. Деякі з них підтвердили, що пацієнти з ГД мають значно вищі рівні ADMA в плазмі крові та значно нижчі рівні NOS і NO, ніж здорові вагітні жінки [92]. Це свідчить про те, що пошкодження ADMA судинних ЕК додатково сприяє виникненню та розвитку ГД [156].

Глобулярний білок PAI-1 бере участь у балансуванні фібринолітичного процесу. За умов запалення PAI-1 вивільняється з судинних ЕК. Оскільки є

дослідження, які демонструють, що аномально підвищені значення PAI-1 у пацієнтів з ГД тісно пов'язані з інсулінорезистентністю, PAI-1 можна зарахувати до одного з важливих факторів розвитку ГД [58, 79, 156].

При ГД дисфункція ендотелію судин є основним фактором, що сприяє розвитку і прогресуванню IP [79]. Тому своєчасне розуміння функціонального стану ЕК має велике значення для запобігання початку ГД, затримки його розвитку та зниження потенційного ризику судинних ускладнень.

1.3. Прееклампсія як ускладнення гестаційного діабету

Жінки з ГД мають підвищений ризик розвитку прееклампсії порівняно з вагітними без ГД. Крім того, обидва захворювання можуть мати серйозні віддалені наслідки для матері та плоду, такі як значно підвищений ризик розвитку гіпертензії, серцевої недостатності, інсульту, термінальної стадії хронічної хвороби нирок і цукрового діабету у майбутньому житті [137, 185, 138, 104, 145, 20].

Точні механізми, які зв'язують ГД з ПЕ, є складними та не повністю вивченими, але вони, ймовірно, включають резистентність до інсуліну, запалення та ендотеліальну дисфункцію. Вважається, що гіперінсулінемія впливає на адаптацію материнської гемодинаміки, потенційно збільшуючи ризик прееклампсії, мертвонародження та затримки внутрішньоутробного росту [85, 130, 35, 26].

Оскільки ПЕ може призвести до серйозних ускладнень як для матері, так і для плода, це робить її серйозною проблемою під час вагітності з ГД [168, 142, 90, 18].

Прееклампсія – це мультисистемний розлад, який зазвичай вражає 2-8% вагітних жінок, що складає близько 200 млн випадків. ПЕ є однією з основних причин материнської та перинатальної захворюваності та смертності. Так, щороку в усьому світі від цього захворювання помирає 76 тис. жінок і 500 тис. немовлят [145, 88, 74, 49, 24, 151].

Прееклампсія визначається відповідно до Міжнародного товариства вивчення гіпертензії під час вагітності (ISSHP) як наявність нової гіпертензії

після 20 тижнів вагітності, що супроводжується протеїнурією або ознаками гострого ураження нирок у матері, дисфункції печінки, неврологічних особливостей, коагулопатії, тромбоцитопенії або затримки росту плода [49, 137].

Неадекватна інвазія трофобласта спіральних артерій матері з подальшою глобальною ендотеліальною дисфункцією матері розглядається як основний механізм, залучений до розвитку ПЕ [137, 136].

Під час ПЕ материнські симптоми є наслідком дисбалансу між циркулюючими ангіогенними й антиангіогенними факторами, які можуть бути використані для скринінгу та діагностики цієї патології [137, 166, 152].

Кілька загальних патологічних шляхів присутні як при ГД, так і при ПЕ. До них відноситься ендотеліальна дисфункція, дисбаланс ангіогенних факторів, підвищений окислювальний стрес і дисліпідемія [140, 145].

На сьогоднішній день підтверджений ризик розвитку ПЕ у пацієнтів із ГД [89, 109, 125, 134]. У своєму дослідженні Lee J. et al. [109] продемонстрували наявність підвищеного ризику ГД під час другої вагітності жінок, які мали ПЕ під час першої вагітності, порівняно з жінками, які не мали жодного з цих станів під час першої вагітності (відношення шансів (ВШ)=1,2). Вагітні лише з ГД під час першої вагітності мали підвищений ризик ГД під час другої вагітності (ВШ=3,3). А одночасна наявність ПЕ і ГД під час першої вагітності додатково підвищувала ризик ГД під час другої вагітності (ВШ=5,9). Отримані дані свідчать про те, що ПЕ в анамнезі може служити додатковим фактором ризику ГД під час наступної вагітності [109].

Nunes J.S. et al. [134] виявили, що серед таких факторів, як вік матері, ожиріння та прееклампсія, у жінок з ГД лише наявність останньої мала зв'язок із несприятливими неонатальними наслідками (неонатальна захворюваність, новонароджені з низькою та дуже низькою вагою при народженні та передчасні пологи) і тому може бути використана як предиктор ускладнень у пацієнток із гестаційним діабетом [134].

В своїй роботі Misra S. et al. [124] хоча і не зареєстрували позитивний зв'язок між ГД і ПЕ, однак повідомили про дуже високу поширеність преєклампсії (20,8%) серед вагітних жінок із ГД [124].

Хоча обидва захворювання мають спільні патофізіологічні шляхи, основні механізми відбуваються в плаценті та представлені зовсім по-різному: проангіогенний стан при ГД та антиангіогенний стан при ПЕ [104, 137].

Це є підставою підозрювати, що вплив ГД на перебіг ПЕ може бути значним, спричиняючи зміщення дисбалансу між про- та антиангіогенними факторами, що походять від плаценти [137].

Цікаво, що цукровий діабет і ПЕ мають багато спільних факторів ризику, включаючи вік матері, безпліддя, ожиріння до вагітності, етнічну приналежність та багатоплідну вагітність [145, 44, 21].

Клінічний синдром ПЕ починається з аномальної інвазії трофобласта ще до того, як багато жінок дізнаються, що вони вагітні, і задовго до того, як стають очевидними клінічні прояви захворювання [138, 88].

Надалі в судинній мережі матері розвивається ендотеліальна дисфункція, вазоконстриктивний стан, окислювальний стрес і мікроемболії, які сприяють ураженню багатьох систем органів і, таким чином, клінічним ознакам преєклампсії [138, 162, 65, 141, 88].

Артеріальна гіпертензія є необхідним діагностичним критерієм ПЕ. Порівняно з контрольною групою вагітних з нормальним артеріальним тиском, артеріальна гіпертензія при ПЕ виникає на тлі підвищеного системного судинного опору та постнавантаження, а також зниження серцевого викиду та внутрішньосудинного об'єму [24, 88].

Активація симпатичної нервової системи, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та ендотеліну-1 при преєклампсії збільшує вміст вазоконстрикторів, таких як тромбоксан A_1 та ендотеліни, і зменшує вміст вазодилататорів, таких як PGI_2 і оксид азоту, створюючи інтенсивну вазоконстрикцію [24, 88, 30, 133].

Ці порушення призводять до ендотеліальної дисфункції та послаблюють ендотелій-залежну вазодилатацію через окислювальний стрес [88, 30, 141].

Протеїнурія в умовах ПЕ є результатом підвищеної проникності ниркових каналців для більшості високомолекулярних білків, таких як альбумін, глобулін, трансферин і гемоглобін. Виникає в тому числі в результаті пошкодження ендотелію клубочків, патогномонічного для прееклампсії процесу, який називають ендотеліозом клубочків [30, 169, 24, 88, 138].

На тлі гломерулярного ендотеліозу відбувається порушення регуляції клубочкового фільтраційного апарату. Розвивається ниркова дисфункція з характерними змінами біопсії у цих пацієнток: дифузне відкладення фібрину, набряк ендотелію, втрата подоцитів і капілярного простору [88, 138].

Прееклампсія може призвести до багатьох неврологічних проблем, включаючи головний біль, розлади зору, судоми, синдром задньої оборотної енцефалопатії та геморагічний інсульт [25, 182, 88].

Одна з теорій патофізіології головного болю при прееклампсії полягає в тому, що блокування фактору росту ендотелію судин і трансформуючого фактору росту призводить до втрати фенестр на судинному сплетенні, що призводить до нестабільності ендотеліальних клітин і перивентрикулярного набряку [90, 88].

Ці зміни можуть потім спровокувати судоми та синдром задньої оборотної енцефалопатії, що визначається неврологічними аномаліями з результатами нейровізуалізації вазогенного набряку в розподілі заднього відділу мозкового кровообігу [90, 88].

Найбільш поширеними гематологічними порушеннями є тромбоцитопенія та порушення каскаду згортання крові, яке призводить до внутрішньосудинного згортання крові і супроводжується вторинним фібринолізом [138].

Тромбоцитопенія пов'язана з підвищеною активацією, агрегацією та споживанням тромбоцитів [24, 88, 182]. Було припущено, що

синцитіотрофобласти виділяють позаклітинні судини, які підсилюють активацію тромбоцитів, що сприяє плацентарній і системній мікроvasкулярній ішемії [55]. Крім того, зниження рівня оксиду азоту також сприяє якісній дисфункції тромбоцитів [141].

Прееклампсія призводить до дисфункції фетоплацентарного комплексу (ФПК), спричиняє ЗРП, що визначається як розрахункова вага плоду <10-го перцентилу для гестаційного віку [24].

Оскільки спіральні артерії не розвиваються належним чином і призводять до неповного псевдоваскулогенезу, виникають ураження судин плаценти, такі як інфаркти [24, 90, 88].

Неповне ремоделювання спіральної артерії призводить до атерозу материнських радіальних артерій. Результатом цих змін є децидуальна васкулопатія, включаючи пухкий, набряклий ендотелій, гіпертрофію судинного середовища, втрату модифікацій гладкої мускулатури та посилення індукованого гіпоксією фактора транскрипції-1 α [151]. Також спостерігаються структурні зміни глікокаліксу та гіалуронової кислоти, порушення ендотеліальної вазодилатації [90, 88, 65].

Ці зміни спричиняють порушення діастолічного плацентарного кровотоку на УЗД та ішемію плаценти. Ішемія, яка виникає в результаті, може призвести до стресу децидуального та плацентарного ендоплазматичного ретикулуму та подальшого окисного стресу [151, 88, 65].

Біопсія преекламптичної плаценти підтверджує неглибоку інвазію трофобластів і нездатність ремоделювання спіральної артерії. Оцінка децидуальної оболонки показує зниження пролактину та білка, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту. Було також показано, що децидуальні клітини *in vitro* не сприяють інвазії цитотрофобласту, можливо, через зниження оксиду азоту [119, 88].

Під час вагітності ФПК відіграє основну роль у фізіологічних ендокринних змінах, які підтримують вагітність, ріст і рост плода, народження та лактацію [40]. Так, за даними Wan J. et al. [177] у вагітних з ПЕ

спостерігаються нижчі рівні естрогену, що може бути пов'язаним з порушенням функції плаценти [177]. Крім того, за допомогою протеолітичного розщеплення ПЛ утворюється плацентарний вазоінгібін, який може з одного боку контролювати зростання судин у плаценті, а з іншого – сприяти плацентарній патології при прееклампсії [121, 113].

Плацентарні гормони можуть сприяти адаптації материнського кровообігу, гемотрофічного харчування плода, а також розвитку і функціонуванню молочної залози [158].

За даними Леміш Н.Ю. [9] у жінок з ускладненнями з групи великих акушерських синдромів (в тому числі, вагітних з тяжкою прееклампсією) вже з ранніх термінів гестації спостерігається порушення плацентогенезу, що супроводжується функціональною дисфункцією ФПК і призводить до раннього виснаження компенсаторних можливостей фетоплацентарної системи [9].

Оскільки ПЕ зазвичай асоціюється з ураженням плаценти, судинні прояви, що лежать в основі, а також наявність окисного стресу та пошкодження ендотелію можуть призвести до затримки росту плода [145].

Раннє багатоцентрове проспективне дослідження за участю 30 639 жінок з одноплідною вагітністю виявило 614 (2%) випадків ПЕ. Продемонстрований зворотний значущий зв'язок між гестаційним віком на момент пологів і поширеністю малих для гестаційного віку (SGA) немовлят. Частота SGA у жінок з ПЕ становила 82%, 47% і 30% у тих, хто народився на терміні <34 тижнів, між 34-37 тижнями та ≥ 37 тижнів відповідно. Поширеність SGA у вагітних без ПЕ становила 44%, 21% і 8% відповідно [188].

Найважливішим ускладненням, яке потребує великої уваги шляхом ефективного прогнозування та профілактики ПЕ, є внутрішньоутробна загибель плода (ВЗП), ризик якої широко варіює залежно від популяції, тяжкості ПЕ та наявності факторів супутніх захворювань. До основних причин ВЗП, пов'язаних із ПЕ, належить гостра та хронічна гіпоксія, плацентарна недостатність, ЗРП та відшарування плаценти [145].

Дані проспективного дослідження Yerlikaya G. et al. [187] серед 113 415 одноплідних вагітностей зареєстрували 396 (0,35%) випадків мертвонародження до пологів, з яких 230 (58%) були спричинені порушеннями плацентації (ПЕ, ЗРП, відшарування плаценти), а 166 (42%) – іншими або нез'ясованими причинами [187].

У жінок з ПЕ існує високий ризик передчасних пологів. Близько 25% випадків ПЕ потребують пологів до 37 тижнів вагітності. Вважається, що приблизно 1/3 передчасних пологів відбувається за медичними показаннями, оскільки ПЕ є основним показанням до ятрогенних передчасних пологів. Народжені передчасно немовлята мають вищий ризик неонатальної смертності та захворюваності порівняно з доношеними новонародженими. Ці ризики, як правило, зворотно залежать від гестаційного віку при народженні [145].

Таким чином, гестаційний діабет може мати серйозні наслідки для здоров'я як матері, так і дитини. Захворювання стає все більш поширеним, що вимагає покращення діагностики, лікування та профілактики гестаційного діабету. Тому залишається актуальним проведення наукових досліджень, спрямованих на раннє виявлення гестаційного діабету і його ускладнень, стандартизації діагностичних критеріїв, персоналізації догляду та лікування вагітних з цим патологічним станом, з метою вдосконалення стратегій по його ефективному управлінню для запобігання ускладненням у матері та дитини.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1. Методологічний підхід, дизайн та об'єм дослідження

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (ректор університету – д.мед.н., професор Ю.Л. Кучин), на кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти (завідуюча кафедри к.мед.н., В.В. Біла).

Основні клінічні, лабораторні та функціональні дослідження проводились на базах: КНП «Київський міський пологовий будинок №5» м. Київ (директор – д.мед.н. професор Д.О. Говсєєв) та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (директор – академік НАМН України, д-р мед. наук, професор Ю.Г. Антипкін).

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань нами протягом 2020-2023 рр. було проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 120 вагітних жінок.

Організація та проведення досліджень проводились із забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією (Declaration of Helsinki 1964 – 2000) Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та дотримання стандартів належної клінічної практики (GCP), Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (від 04.04.1997 р.) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики». Протокол дослідження та форми первинної документації затверджено Комісією з медичної етики при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця протокол № 150 від 18 жовтня 2021 року, та № 192 від 24 лютого 2025 року із висновком про відповідність роботи сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Всі процедури, включаючи збір

персональних даних, проводились лише після підписання інформованої добровільної згоди.

Згідно дизайну дослідження був проведений клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при різних клініко-патогенетичних класах гестаційного діабету з урахуванням ступеню тяжкості плацентарної дисфункції. Обстежені вагітні були розподілені на дві групи дослідження. Основну групу склали 90 вагітних жінок хворих на гестаційний діабет, з них 50 вагітних з гестаційним діабетом клас А1 (інсулінонезалежним) було віднесено до підгрупи І та 40 вагітних з ГД клас А2 (інсулінозалежним) – до підгрупи ІІ. Контрольна група представлена 30 жінками без плацентарної дисфункції, з фізіологічним перебігом вагітності.

У матерів із ГД у 71,4 % (n=65) випадків новонароджені мали ознаки перинатальної гіпоксії та кардіо-респіраторних порушень (1-а група); 28,6 % (n=26) малюків були у задовільному стані (2-а група). Контрольну групу склали діти, які народилися у здорових матерів.

Дослідження було проведено у декілька етапів (рис. 2.2).

На першому етапі визначено частоту та структуру акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з гестаційним діабетом.

На другому етапі проведено аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при різних клініко-патогенетичних класах гестаційного діабету з урахуванням ступеню тяжкості плацентарної дисфункції.

Третій етап складався з аналізу матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу з урахуванням класу гестаційного діабету та встановлення ролі порушень стану фетоплацентарного комплексу в розвитку ускладнень перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого у жінок з гестаційним діабетом.

На четвертому етапі ми оцінювали структурно-функціональні особливості ендотеліальної системи у вагітних з гестаційним діабетом на

підставі визначення маркерів ендотеліальної функції та стану глікемічного профілю.

П'ятий етап дослідження присвячено оцінці гормональної функції плаценти у жінок з гестаційним діабетом.

Заключний (шостий) етап дослідження складався з розробки прогностичних критеріїв порушень гестації і перинатальних ускладнень у хворих на гестаційний діабет за даними показників розвитку плацентарної дисфункції та удосконалення лікувально-профілактичних заходів і оцінки їх ефективності.

Верифікацію діагнозу гестаційного діабету проводили з використанням лабораторних та інструментальних методів згідно рекомендацій FIGO (2015), міжнародних критеріїв та міжнародної класифікації хвороб X перегляду (O.24 – цукровий діабет вагітних).

Критерії включення у дослідження:

1. Вагітність від 8 тижнів.
2. Наявність лабораторно підтвердженого ГД (інсулінозалежного та інсулін незалежного)
3. Вік вагітних старше 18 років.
4. Відсутність неврологічної патології у вагітної або тяжких серцево-судинних захворювань.

Критерії виключення:

1. Вік жінки молодше 18 років.
2. Декомпенсована неврологічна та серцево-судинна патологія.

Всі жінки підписували інформовану згоду на проведення. Текст інформованої згоди був розроблений на підставі біоетичної експеризи локальним незалежним етичним комітетом.

Вік жінок основної групи дослідження варіював від 22 до 42 років і в середньому становив $30,8 \pm 0,6$ років та не мав статистично значущої відмінності від обстежених контрольної групи ($30,4 \pm 0,5$ років, від 21 до 41 року).

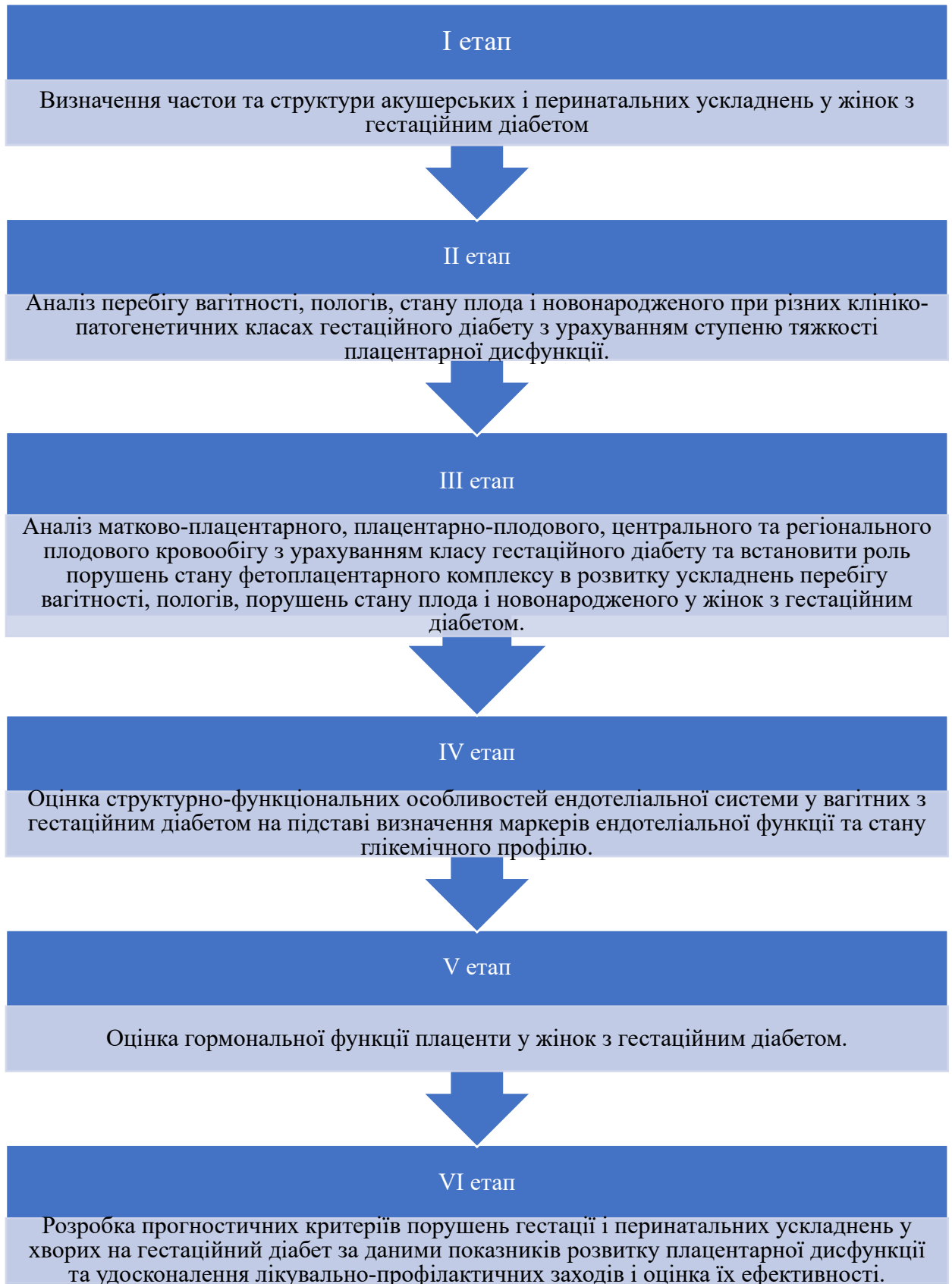


Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

Серед вагітних основної групи мали народжувати вперше 64 жінки (71,1 %), повторно – 26 (28,9 %), у контрольній групі – 23 (76,7%) та 7 (23,3%), відповідно, табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених жінок (n=120) за кількістю пологів

Пологи	Основна група (n=90)	Контрольна група(n=30)
Перші	64	23
Повторні	26	7

Розподіл обох груп був перевірений за допомогою тесту Хі-квадрат. Статистично значимої різниці ($p > 0,05$) між основною і контрольною групою не виявлено.

В табл. 2.2 представлений розподіл жінок основної групи за строком діагностування ГД.

Таблиця 2.2

**Розподіл обстежених жінок основної групи (n=90) за строком
діагностування гестаційного діабету**

Триместр	Абс.	%
Перший	9	10
Другий	5	5,6
Третій	76	84,4
Загалом	90	100

Як представлено в табл. 2.3, у 9 жінок основної групи (10,0 %) ГД було діагностовано в I триместрі вагітності в жіночій консультації за місцем проживання. У 5 вагітних (5,6 %) захворювання виявлено в 12-16 тижнів вагітності в акушерській клініці ІПАГ, куди вагітних було направлено у

зв'язку з наявністю гіпертонічної хвороби. У інших 76 обстежених (84,4%) ГД встановлено за результатами тесту толерантності до глюкози (ГТТ), виконаного у 24-28 тижнів вагітності.

Слід зауважити, що на початку гестаційного періоду (в I триместрі вагітності) скринінг ГД у обстежених проводився рідко. ГТТ у більшості пацієнток, в тому числі і за наявності факторів ризику розвитку ГД також здійснювався в 26-28 тижнів, а не в 24-26 тижнів вагітності. Все це зумовлювало більш пізнє виявлення ГД. Тривалий час після діагностики захворювання у багатьох жінок із ГД також не досягалася нормалізація глікемії в ході проведення лікування.

У таблиці 2.3 наведено перелік соматичної патології у обстежених вагітних.

Таблиця 2.3

Соматична патологія у обстежених жінок (n=120)

Фактор ризику	Основна група (n=90)		Контрольна група (n=30)	
	n	%	n	%
Надлишкова маса тіла й ожиріння	56	62,2*	4	13,3
Надмірне збільшення маси тіла в I-II триместрах вагітності	52	57,8*	3	10,0
Гіпертонічна хвороба	5	5,5	1	3,3
Гіпотиреоз	2	2,2	0	-

Примітка: * - різниця вірогідна ($p < 0,05$)

Згідно отриманих даних, у жінок основної групи надлишкова маса тіла й ожиріння було діагностовано у 62,2% випадків, надмірне збільшення маси

тіла в I-II триместрах вагітності – у 57,8% обстежених. В контрольній групі обговорювані показники склали відповідно 13,3% та 10,0% ($p < 0,05$).

Гіпертонічну хворобу мали 5 жінок (5,5%) основної групи та 1 (3,3%) – групи контролю.

Випадки гіпотиреозу були документовані лише в основній групі (2,2%, $n=2$).

2.2. Методи дослідження.

2.2.1 Методи клініко-анамнестичних обстежень.

Документами, що використовувались для детального дослідження пацієнток, були «Історія Вагітності та пологів» (форма №096/о), Індивідуальна карта вагітної та породіллі (форма №111/о) та спеціально розроблена “Індивідуальна карта обстеження вагітних жінок з гестаційним діабетом”. З метою визначення гінекологічної і соматичної патології проводився збір анамнестичних даних шляхом опитування. Приділялась особлива увага гінекологічному анамнезу: особливостям менструального циклу, сексуальному анамнезу, гінекологічним захворюванням та втручанням на органах малого тазу. Також оцінювалась кількість вагітностей, наявність невиношування та позаматкових вагітностей.

При проведенні антропометричних досліджень визначення маси тіла здійснювали на вивірених вагах з точністю до 0,1 кг. Зріст вимірювали стандартним ростоміром з точністю до 0,1 см. Для оцінки відповідності між масою тіла і ростом обстежених ми провели обчислення індексу маси тіла (ІМТ) Кетле за формулою: $ІМТ = \text{кг}/\text{м}^2$.

2.2.2. Лабораторні дослідження.

У всіх вагітних було проведено визначення глюкози у плазмі венозної крові натще при першому зверненні з приводу вагітності незалежно від наявності факторів ризику цього захворювання. Якщо при першому скринінгу

показники глюкози були в нормі, проводився пероральний тест толерантності до глюкози (ГТТ) на 24-28 тижні вагітності.

Визначення глюкози натще, а також проведення ГТТ виконували на фоні як мінімум триденного звичайного харчування, яке містить вуглеводи, в т.ч. такі, що легко засвоюються, а також на фоні звичайного фізичного навантаження. Для проведення ГТТ рекомендували мати 0,5 л питної води без газу, 75 г сухої (безводної) глюкози (купується в аптеці), лимон. Безпосередньо перед забором крові натще готували розчин глюкози, що складається з 75 г сухої глюкози, яку розчинено в 250-300 мл теплої (37-40°C) питної води без газу; в розчин можна додати сік лимона (половини чи цілого). Після забору крові натще жінка, не поспішаючи (за 3-5 хв), випиває приготований розчин глюкози. Через годину забір крові здійснювали вдруге, через дві втретє, відповідно. Протягом цього часу вагітна має спокійно сидіти або лежати; дозволяється пити воду; забороняється їсти.

Для діагностики ГД визначення глюкози використовували тільки венозну кров за допомогою біохімічного аналізатора або аналізатора глюкози.

За можливості при проведенні ГТТ рівень глюкози крові натще слід визначити відразу за допомогою експрес-методу. У разі отримання результатів, що вказують на наявність ГД або «маніфестного» ЦД, подальше навантаження глюкозою не проводиться, тест припиняється; за неможливості експрес-визначення глікемії тест продовжується до кінця.

Якщо показник глікемії натще дорівнював $\geq 7,0$ ммоль/л та/або через 2 год після навантаження глюкозою – $\geq 11,1$ ммоль/л, діагностували наявність «маніфестного» ЦД. При відсутності ознак гіперглікемії (спрага, дуже часте, особливо вночі, сечовипускання) проводили уточнення діагнозу шляхом визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) з використанням стандартизованої методики. Показник HbA1C $\geq 6,5\%$ вважали підтвердженням діагнозу «маніфестного» ЦД.

Стан ендотеліальної функції оцінювали за показниками концентрації у крові жінки простагландину E₂ (ПГЕ₂), простагландину F_{2α} (ПГF_{2α}),

простацикліну (ПГІ₂), тромбоксану В₂ (ТхВ₂), ендотеліну-1 (Ет-1), оксиду азоту (NO) на аналізаторі імуноферментному «Sunrise» фірми «Tescan».

Для оцінки концентрації простагландинів у крові матері застосовувався метод імуноферментного аналізу, що ґрунтується на використанні специфічних антисироваток для досліджуваного простагландину. Радіоімунологічне визначення рівня ПГЕ₂ проводили за допомогою набору реагентів фірми “Clinical Assay” або “Seragem” (США), а ПГF_{2α} – комерційних наборів Інституту ядерних досліджень (Угорщина). У зв'язку з тим, що простациклін та тромбоксан (А₂) є дуже нестійкими сполуками, які швидко перетворюються у більш стабільні речовини 6-Кето-ПГF_{1α} та тромбоксан (В₂), рівні останніх і досліджували. Їх визначення проводили шляхом імуноферментного аналізу за допомогою наборів фірми “Amersham Pharmacia Biotech” (Велика Британія) згідно інструкції.

Концентрацію Ет-1 в крові досліджували імуноферментним методом за допомогою набору реактивів Endothelin-1 ELISA system (code RPN 228) виробництва “Amersham Pharmacia Biotech” (Велика Британія). Попередню екстракцію Ет-1 виконували на мікроколонках Amprep C18, 100 мг (code RPN 228), олігопептид елюювали 60% ацетонітрилом у 1% розчині трифторацетату. Для контролю ефективності екстракції одночасно зі зразками, що аналізуються, екстрагували контрольний зразок Е-1 з відомою концентрацією.

Функціональну активність фетоплацентарного комплексу (ФПК) оцінювали за рівнем плацентарного лактогену (ПЛ), естріолу (Ес) і прогестерону (Пр) в крові жінок у 26 - 32 та 37-39 тижнів вагітності.

2.2.3. Інструментальні методи дослідження.

Для вивчення та оцінювання особливостей матково-плацентарного та плодового кровообігу у обстежених вагітних проводили доплерографію.

Доплерометричне обстеження проводили у II та III триместрах вагітності на апараті «Siemens G40» (Німеччина). Для вивчення матково-

плацентарної і фетоплацентарної гемоциркуляції реєстрували спектри кровотоку в маткових артеріях, артеріях стінки матки, судинах плаценти, пупковому канатику, в аорті та басейні середньомозкової артерії (СМА) плода, венозній протоці. Для кожної судини обчислювали пульсовий (PI), резистентний (RI) індекси та систоло-діастолічне співвідношення (S/D), для венозної протоки максимальну швидкість кровотоку, плацентарний коефіцієнт (ПК). При аналізі швидкісних показників ураховували $\cos \alpha$ (45° – 55°).

Діагностична оцінка стану плода проводилась за допомогою ультразвукового дослідження в термінах 27-33, 36-40 тижнів гестації. Для визначення стану новонароджених у матерів з ГД здійснювалося комплексне ультразвукове дослідження з вивченням нейросонографічної картини, стану ренальної та церебральної гемодинаміки з урахуванням показників систолічної функції міокарду лівого шлуночка.

Дослідження виконували на ультразвуковому апараті Acuson X300 “Siemens” (Німеччина) конвексними і лінійними трансдюсерами з частотою 3,5 – 5 – 8 МГц за стандартною методикою з індивідуальним визначенням фокусу, динамічного діапазону і підсилення.

Усім новонародженим була проведена нейросонографія з доплерометрією у басейні середньомозкової артерії, для визначення інтенсивності мозкового кровообігу і стану стінок судин мозку.

Під час нейросонографії досліджувались показники вентрикулометрії, діагностувались можливі геморагічні та ішемічні пошкодження головного мозку. Визначалися показники вентрикулометрії: ширина 3-го шлуночку, передніх і задніх рогів та тіла бокових шлуночків, розміри судинних сплетінь, наявність рідини у порожнині прозорої перетинки, а також вивчалась наявність асиметрії, субепендімальних крововиливів, лейкомаляцій, іншої патології.

За допомогою кольорового доплерівського картування визначали середньомозкову артерію та досліджували кінетичні показники

внутрішньомозкового кровотоку: максимальну та мінімальну швидкість, пульсовий (PI) та резистентний (RI) індекси, які дають інформацію про інтенсивність кровообігу та стан судинної стінки (як показано на рис. 2.2).

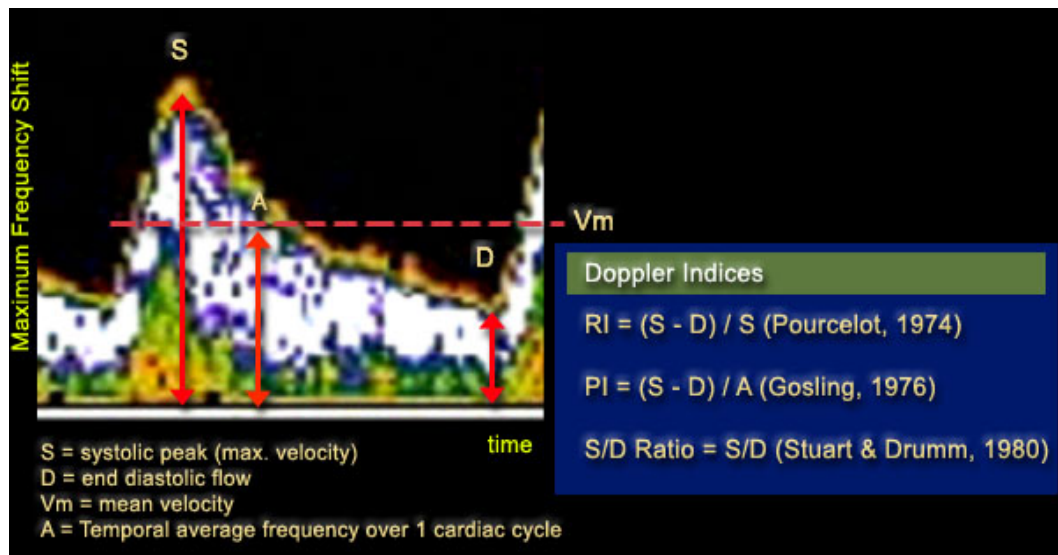


Рис. 2.2. Інтенсивність крообігу та стану судинної стінки

Оцінка доплерівського спектру ґрунтувалася на аналізі таких параметрів: пікова систолічна швидкість кровотоку, кінцева діастолічна швидкість та середня максимальна швидкість за певний період часу. Окрім характеристик швидкості кровотоку, також проводили розрахунок різних гемодинамічних індексів:

а) індекс периферичного опору (IP), також відомий як індекс резистентності, визначається як відношення різниці між піковою систолічною та кінцевою діастолічною швидкостями кровотоку до пікової систолічної швидкості;

б) пульсаційний індекс (PI) розраховується як частка від ділення різниці між піковою систолічною та кінцевою діастолічною швидкістю кровотоку на усереднену за часом максимальну швидкість кровотоку..

2.2.4. Методи лікування пацієнток

Лікування вагітних жінок з ГД було проведено відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної, вторинної

(спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29 грудня 2014 №1021).

Під час вагітності у жінок з ГД намагалися досягти цільових значень рівня ГК (Глюкоза в плазмі $< 5,3$ ммоль/л, 1 год після прийому їжі $< 7,8$ ммоль/л, 2 год після прийому їжі $< 6,7$ ммоль/л).

У випадках, коли жінки з ГД не досягали цільових рівнів глюкози впродовж 2-х тижнів тільки з лікувальним харчуванням була призначена інсулінотерапія за схемою з декількома ін'єкціями (швидкодіючий болусний аналог інсуліну або звичайний інсулін після прийому їжі).

Під час пологів материнський цільовий рівень глюкози в крові підтримували на рівні від 4,0 до 7,0 ммоль/л з тим, щоб звести до мінімуму ризик неонатальної гіпоглікемії. Жінці забезпечували отримання адекватної глюкози під час пологів з метою задоволення її потреби у енергії.

У післяпологовому періоді жінку заохочували до грудного вигодовування відразу після пологів, щоб уникнути неонатальної гіпоглікемії і продовжувати принаймні 3 місяці після пологів з метою запобігання дитячого ожиріння і знизити ризик материнської гіперглікемії.

2.2.5 Математично-статистичні методи досліджень.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили методами варіаційної та альтернативної статистики з використанням комп'ютерного пакету програм “Microsoft Office”, MedStat, RStudio 4.4.1.

Перевірку вибірки на нормальність проводили за допомогою критерію Колмогорова – Смірнова та Шапіро-Уїлка. У випадках, коли аналізовані ознаки підпорядковувалися закону нормального розподілу, використовували параметричні критерії: середнє арифметичне значення показника (M), вибіркове середнє квадратичне відхилення (S), стандартна помилка середнього (m), ліва і права межа 95% довірчого інтервалу оцінки середнього

значення; для порівняння кількісних ознак використовували критерій . Різницю вважали значимою при $p \leq 0,05$.

При порівнянні незалежних вибірок використовували критерій Фішера, Т-тест Стюдента, для нормальних розподілів і U-критерій Манна-Уїтні та Критерій Вілкоксона для розподілів відмінних від нормального. Для оцінки якісних ознак був використаний метод χ^2 .

Критичний рівень значущості аналізованих статистичних гіпотез в проведеному дослідженні брали за значення менше 0,05 (але також наводились і близькі значення до стандартного), при цьому ймовірність відмінності становила понад 95%.

Для побудови онлайн калькуляторів використовували модель мультиноміальної логістичної регресії. Для перевірки сили зв'язку між показниками використовували кореляційний аналіз.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ, СТАНУ ПЛОДА І НОВОНАРОДЖЕНОГО ПРИ РІЗНИХ КЛІНІКО- ПАТОГЕНЕТИЧНИХ КЛАСАХ ГЕСТАЦІЙНОГО ДІАБЕТУ З УРАХУВАННЯМ СТУПЕНЮ ТЯЖКОСТІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

У нашому дослідженні обстежених вагітних жінок основної групи було розподілено на підгрупи в залежності від класу гестаційного діабету; підгрупу I склали 50 вагітних з ГД клас А1 (інсулінонезалежним) та підгрупу II – 40 вагітних з ГД клас А2 (інсулінозалежним).

3.1. Результати аналізу перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при різних клініко-патогенетичних класах гестаційного діабету.

З метою визначення факторів ризику розвитку гестаційного діабету, проведено аналіз і дана оцінка щодо їх частоти у пацієнтів основної та контрольної груп.

Таблиця 3.1

Частота факторів ризику розвитку гестаційного діабету у обстежених жінок (n=120)

Фактор ризику	Основна група (n=90)	Контрольна група (n=30)	p
Надлишкова маса тіла й ожиріння	56	4	<0,05
Обтяжена спадковість із ЦД 2-го типу	50	5	<0,05
Надмірне збільшення маси тіла в I-II триместрах вагітності	52	3	<0,05
Гіпертонічна хвороба	5	1	н/д
Гіпотиреоз	2	0	н/д

У таблиці 3.1 наведений перелік факторів ризику розвитку ГД та результати порівняльного аналізу їх частоти у вагітних груп дослідження.

Частота проявів факторів ризику між групами були проаналізовані за допомогою критерію Хі-квадрат. Статистично значима різниця частоти була виявлена за факторами «Надлишкова маса тіла й ожиріння», «Обтяжена спадковість із ЦД 2-го типу» та «Надмірне збільшення маси тіла в I-II триместрах вагітності» ($p < 0,05$). За факторами «Гіпертонічна хвороба» та «Гіпотиреоз» неможливо досягнути результату аналізу в зв'язку з малими розмірами вибірок.

Серед визначених факторів ризику розвитку ГД, на які можна впливати під час вагітності, ми спостерігаємо патологічне (надмірне) збільшення маси тіла в I-II триместрах. Наведене свідчить про недостатність профілактики захворювання на етапі вагітності та необхідності її удосконалення.

На наступному етапі нашого дослідження ми провели аналіз частоти, структури та особливостей акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з гестаційним діабетом.

Було встановлено, що ускладнення вагітності і пологів мали 92,5% ($n=37$) хворих на ГД класу А2, що достовірно ($p=0,023$) показника обстежених класу А1 – 72,0% ($n=36$).

В таблиці 3.2 представлені результати порівняльного аналізу характеру та частоти ускладнень вагітності у жінок із підгрупи I та II. За винятком анемії, поширеність якої серед вагітних в Україні сягає 40-50 % (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія. 2015.), частота окремих інших ускладнень у хворих на ГД як класу А1, так і класу А2 значно перевищує популяційні показники.

Такі ускладнення вагітності, як діабетична фетопатія, багатоводдя, дистрес плода, що є характерними для ЦД будь-якого типу, достовірно ($p < 0,05$) частіше були документовані у жінок із ГД класу А2 (60,0% ($n=24$),

47,5% (n=19), 72,5% (n=29), відповідно), ніж в обстежених із ГД класу А1 (18,0% (n=9), 16,0% (n=8), 34,0% (n=17), відповідно).

Таблиця 3.2

Ускладнення вагітності у жінок з гестаційним діабетом (n=90)

Ускладнення	Підгрупа I (n=50)	Підгрупа II (n=40)	p
Плацентарна дисфункція	17	37	<<0,05
Діабетична фетопатія	9	24	<<0,05
Великий плід	4	8	0,176
Багатоводдя	8	19	0,0026
Дистрес плода	17	29	0.0006
Затримка внутрішньоутробного росту плода	3	2	0,795
Маловоддя	3		н/д
Прееклампсія	7	5	0,921
Загроза невиношування	16	8	0.299
Анемія	8	13	0.112

Звертає увагу, що плацентарну дисфункцію нами діагностовано достовірно частіше у обстежених підгрупи II, у порівнянні с показником підгрупи I (92,5% (n=37) та 34,0% (n=17), $p<0,05$). У хворих із ГД класу А2 прояви плацентарної дисфункції були більш тяжкими, ніж у жінок із ГД класу А1.

Загроза невиношування вагітності, прееклампсія у пацієнток із ГД класу А1 і класу А2 в цій вибірці зустрічалися приблизно з однаковою частотою.

В таблиці 3.3 відображені результати порівняльного аналізу характеру та частоти ускладнень пологів у жінок із підгруп І та ІІ.

У 49 (98,0%) жінок із ГД класу А1 вагітність закінчилася терміновими пологами; одна пацієнтка народила передчасно на 35-ому тижні вагітності. У всіх 100,0 % ($p>0,05$) жінок із ГД класу А2 пологи були у термін.

Таблиця 3.3

Ускладнення пологів жінок з гестаційним діабетом (n=90)

Ускладнення	Підгрупа І (n=50)	Підгрупа ІІ (n=40)	p
Несвоєчасних вилив навколоплодових вод	10	7	0.97
Слабкість пологової діяльності	3	0	0.32
Гострий дистрес плода	3	0	0.32
Кесарів розтин	16	29	<0,001
Вакуум-екстракція плода	3	0	0.32
Розриви пологових шляхів	3	0	0.32
Дефекти плацентарної тканини і оболонок	7	0	0.038
Гіпотонія матки	0	1	0.91

Як представлено в таблиці 3.3, у у хворих на ГД класу А1 кесарів розтин було виконано в 32,0% (n=16) випадків, в тому числі, в 6,0% випадків

(n=3) – ургентно, а у жінок із ГД класу А2 розродження шляхом кесарева розтину проведено достовірно ($p<0,001$) частіше – в 72,5% випадків (у всіх (n=40) операція була плановою).

У жінок із ГД класу А1 народилося 50 дітей, у пацієнток із ГД класу А2 – 41 (1 двійня).

Здебільшого у матерів із ГД стан дітей при народженні був порушеним (рис. 3.1, 3.2).

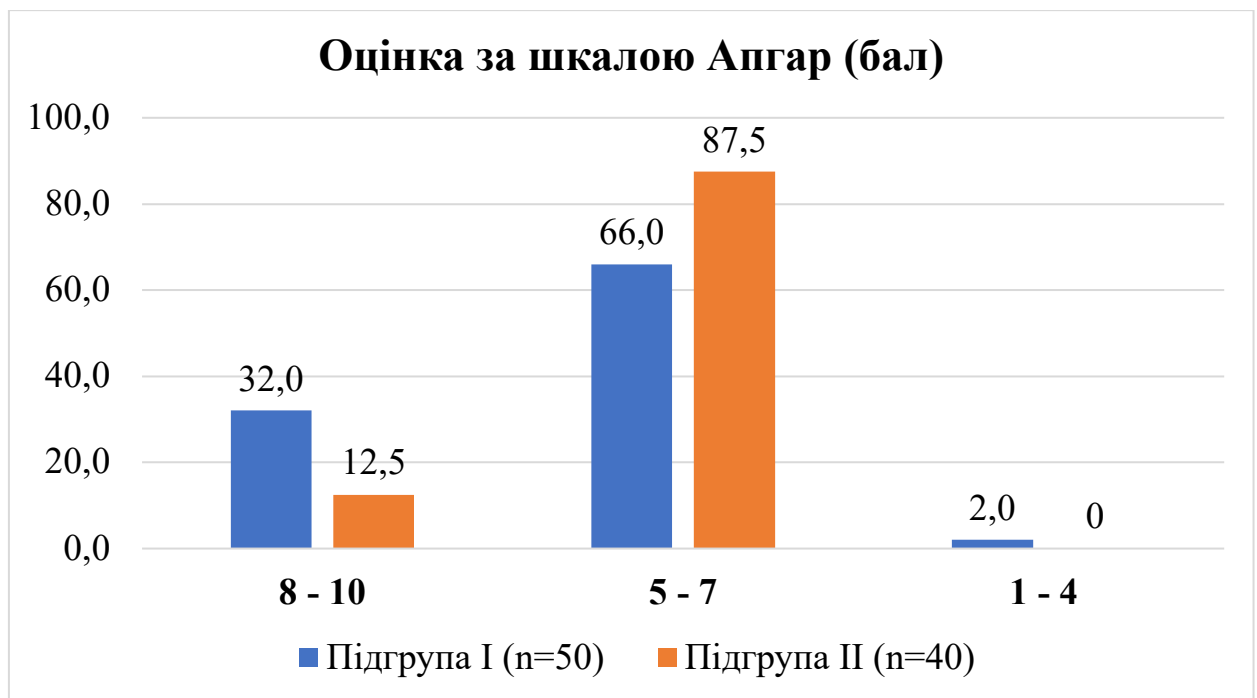


Рис. 3.1. Оцінка новонароджених за шкалою Апгар на 1-й хвилині після народження у обстежених жінок.

У жінок із ГД класу А1 у задовільному стані народилося 32,0% немовлят (n=16), що було статистично значимо ($p=0.05$) частіше, ніж у хворих на ГД класу А2 – 12,5 % (n=5). Порушення стану, хоча і помірні, мали 66,0% (n=33) малюків пацієнток із ГД класу А1, що статистично значимо ($p=0,031$) нижче ніж 87,5% (n=35) новонароджених жінок із ГД класу А2.

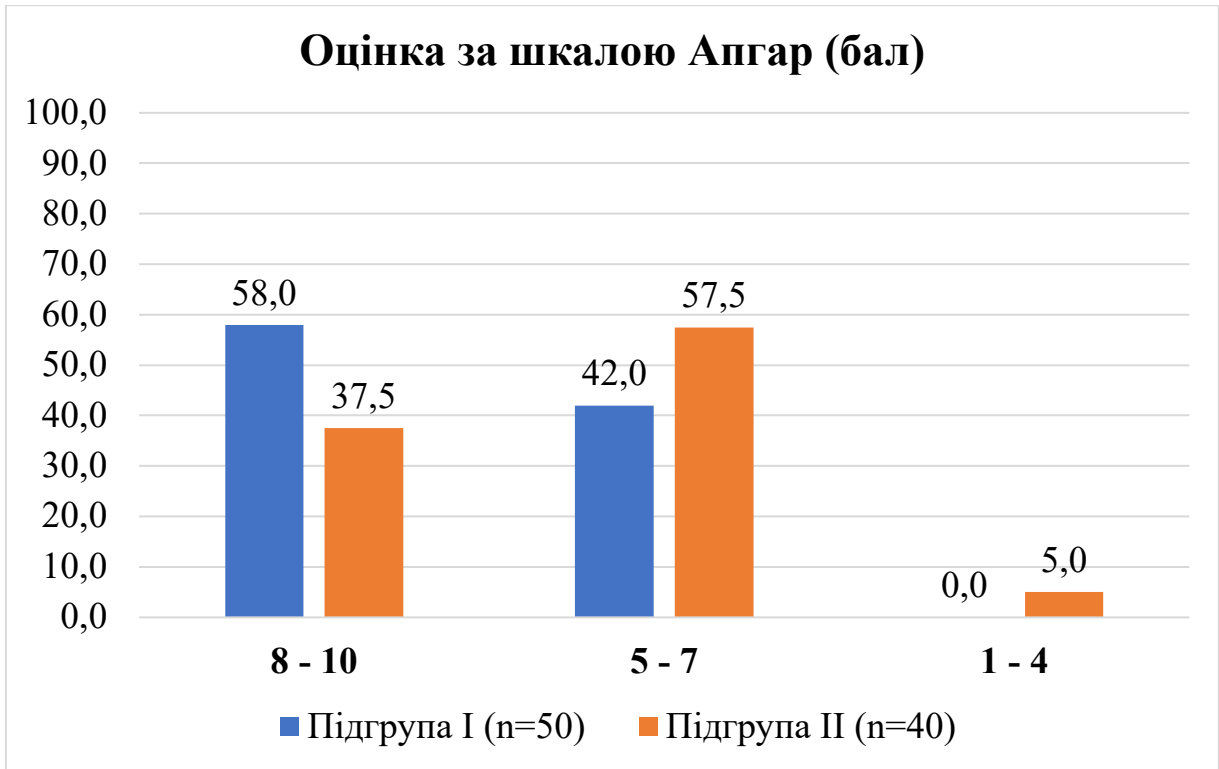


Рис. 3.2. Оцінка новонароджених за шкалою Апгар на 5-й хвилині після народження у обстежених жінок.

На рис 3.3. представлений розподіл за масою тіла доношених дітей при одноплідній вагітності у обстежених жінок.

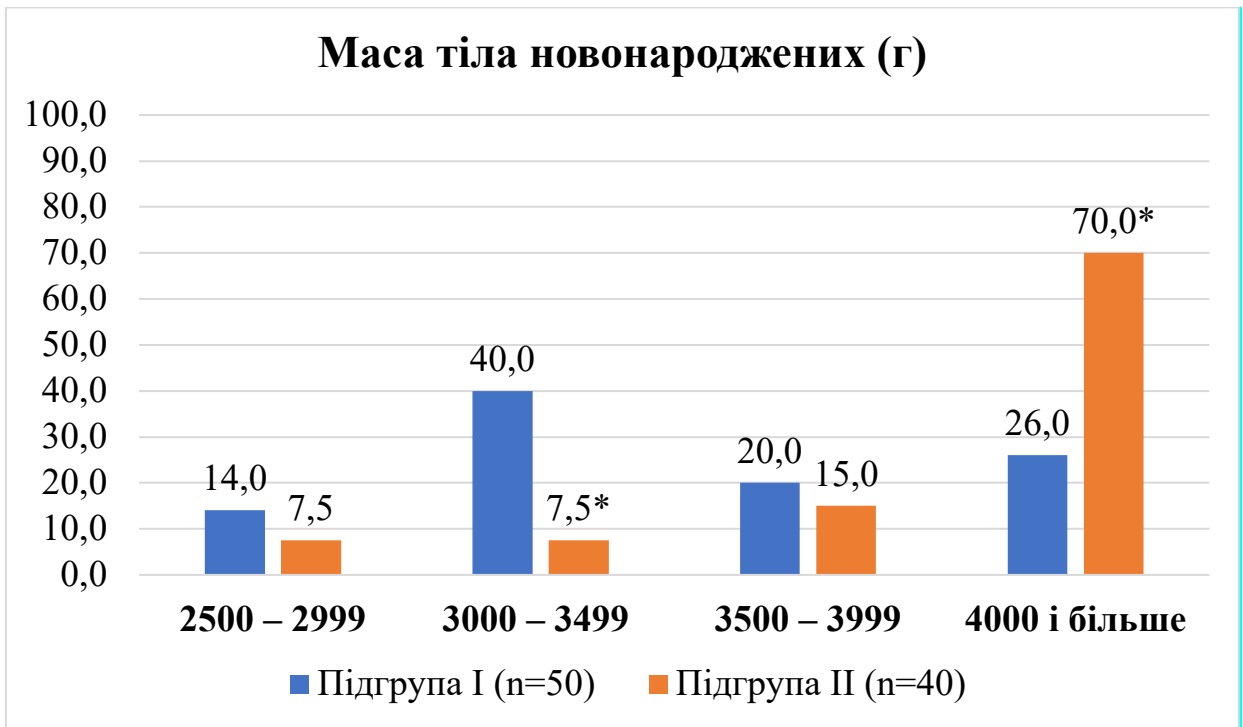


Рис. 3.1. Маса тіла доношених дітей при одноплідній вагітності, народжених обстеженими жінками.

Примітка: * – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою Критерія Хі-квадрат).

У обстежених жінок із ГД класу А1 більшість дітей (60,0%, $n=30$) народилася з нормальною масою тіла, від 3000 до 4000 г. У пацієнток із ГД класу А2 нормальну масу при народженні мали лише 22,5% ($n=9$) немовлят ($p<0,001$). Великі діти (≥ 4000 г) частіше народжувалися у жінок із ГД класу А2, ніж класу А1, відповідно, у 70,0% ($n=28$) і 26,0% ($n=13$), $p<0,01$.

Подальше дослідження стану новонароджених у матерів із ГД виявило у них значну частоту такого важкого ускладнення як діабетична фетопатія. У малюків матерів із ГД класу А2 діабетична фетопатія спостерігалась значно частіше, ніж у немовлят жінок із ГД класу А1 (відповідно, у 61,0% випадків і 18,0%, ($p<0,01$), рис. 3.3.

Діабетичну фетопатію діагностували за наявності у новонароджених таких симптомів, як макросомія, диспластичне ожиріння, місяцеподібне лице, коротка шия, пастозність обличчя, зменшення очних щілин, гіпертрихоз, загальна пастозність тканин, набряки на ногах, попереку, виражений плечовий пояс, довгий тулуб, короткі кінцівки. Часто у цих дітей мали місце кардіоміопатія, гепатомегалія, спленомегалія.

У дітей матерів із ГД порушення перебігу ранньої неонатальної адаптації проявлялось такими дизадаптаційними синдромами, як неврологічні порушення, кон'югаційна жовтяниця, синдром дихальних розладів, гіпо- і гіперглікемія, порушення терморегуляції, гастроінтестинальні розлади, геморагічний синдром.

Серед синдромів дизадаптації найчастіше відмічалися неврологічні порушення, частота яких у новонароджених від матерів із ГД класу А1 становила 48,0% ($n=24$), а у немовлят матерів із ГД класу А2 – 68,3% ($n=34$) ($p>0,05$), рис. 3.4.

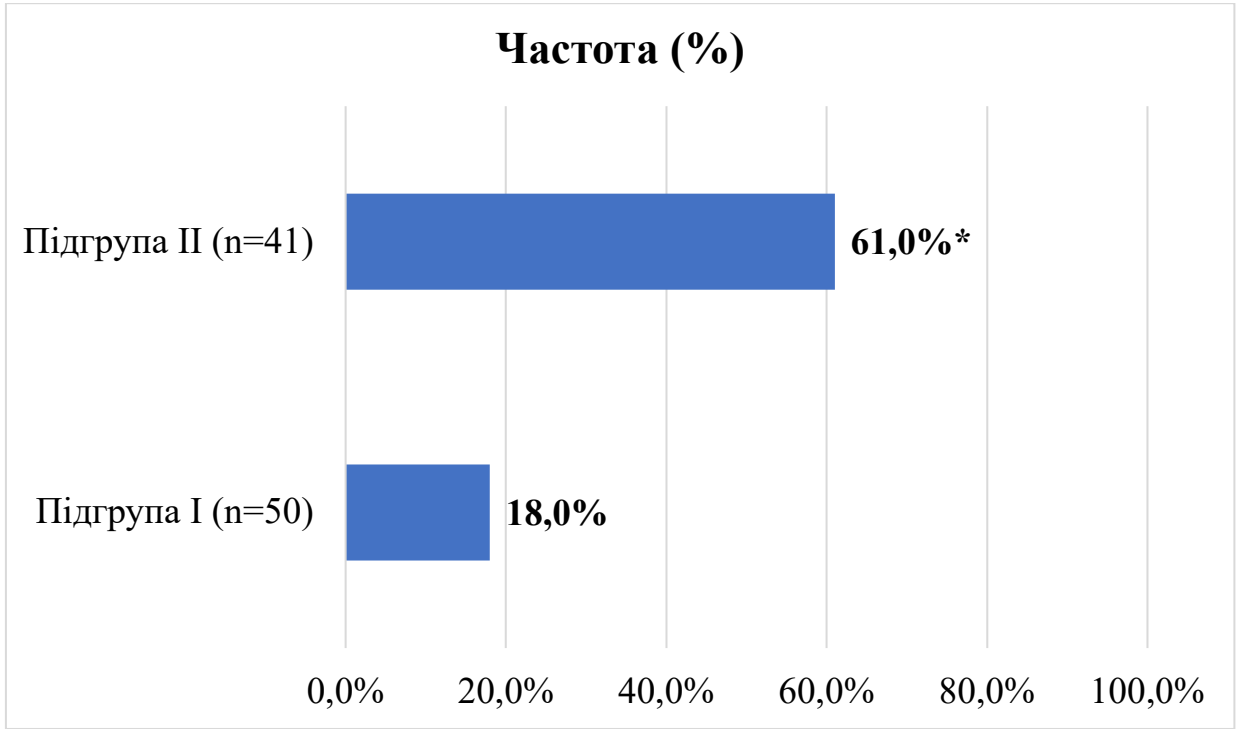


Рис. 3.3. Частота діабетичної фетопатії у немовлят, народжених обстеженими жінками.

Примітка: * – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою Критерія Хі-квадрат).

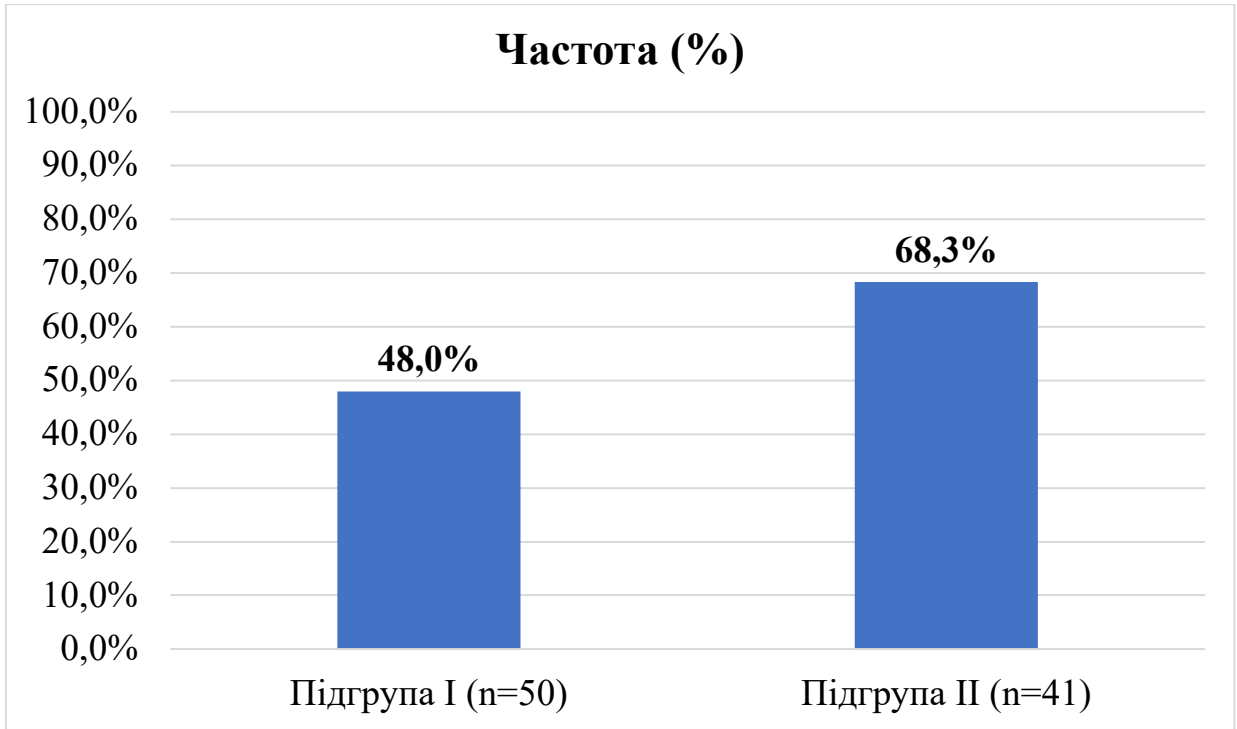


Рис. 3.4. Частота неврологічних порушень у немовлят, народжених обстеженими жінками.

В таблиці 3.4 відображені результати порівняльного аналізу характеру та частоти неврологічних порушень у немовлят, народжених у жінок із підгруп I та II.

Таблиця 3.4

Частота неврологічних порушень у немовлят, народжених жінками з гестаційним діабетом (n=91)

Патологія	Підгрупа I (n=50)	Підгрупа II (n=41)	p
Синдром пригнічення	9	18	0,015
Синдром підвищеної нейрорефлекторної збудливості	11	10	0,984
Гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи	7	13	0,08

Примітка: p – статистична відмінність між показниками груп дослідження (розрахована за допомогою Критерія Хі-квадрат).

При більш детальному розгляді неврологічної симптоматики встановлено, що у дітей матерів із ГД класу А2 часто зустрічався синдром пригнічення (43,9%, n=18), тоді як синдром підвищеної нейрорефлекторної збудливості був майже у двічі рідше (24,4%, n=10). У новонароджених цієї групи синдром пригнічення мав місце і значно частіше, ніж у малюків матерів із ГД класу А1, у яких ця патологія спостерігалася у 18,0% (n=9) випадків (p<0,05).

У третини (31,7%) дітей матерів із ГД класу А2 (n=13) було встановлено, також, і гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, що було статистично значимо, на рівні p=0,08, частіше від показника підгрупи I (14,0%, n=7).

Наявність неврологічних порушень у дітей матерів з ГД підтверджено нейросонографічними дослідженнями структур головного мозку, за

допомогою яких було встановлено високу частоту ультразвукових ознак перивентрикулярного набряку мозку та внутрішньоплуночкового крововиливу.

Немовлята матерів із ГД класу А2 в середньому на 2 - 3 доби пізніше, ніж малюки жінок із ГД класу А1, виписувалися зі стаціонару.

Так, проведені дослідження свідчать про дуже часті ускладнення перебігу вагітності і пологів, порушення стану плода і новонародженого у хворих на ГД. Особливо негативного впливу на стан здоров'я зазнають жінки та їх діти за наявності ГД класу А2. Чимале значення відіграє пізня корекція глікемії.

3.2. Оцінка матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу з урахуванням класу гестаційного діабету.

З метою оцінки впливу порушень в системі мати-плацента-плід на стан новонародженого нами проведено оцінку показників матково-плацентарної та плодової гемодинаміки у вагітних із ГД в порівнянні з контрольною групою.

У табл. 3.5 наведені показники матково- та фетоплацентарного кровотоку у вагітних жінок із гестаційним діабетом класу А1 і А2 та у практично здорових вагітних (контрольна група, n=30).

Згідно з отриманими нами даними (табл. 3.5), у групі вагітних із ГД класу А1, у переважної більшості з яких ознак дистресу плода не відмічалось, показники кровотоку суттєво не відрізнялися від показників у вагітних контрольної групи. Тим часом, у плодів жінок із ГД класу А2, переважна більшість яких мала ознаки дистресу плода, були виявлені значні зміни показників кровотоку в аорті, в басейні СМА та ниркових артеріях у вигляді підвищення резистентності судин (вірогідність різниці в порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$). Також, звертало на себе увагу порушення процесів релаксації міокарду, про що свідчили порушення трансмітрального та транстрикуспідального кровотоку у вигляді співвідношення $E/A > 1$ та

достовірного підвищення ФВ ЛШ у порівнянні з показниками контрольної групи.

У матерів із ГД у 71,4% (n=65) випадків новонароджені мали ознаки перинатальної гіпоксії та кардіо-респіраторних порушень (1-а група); 28,6% (n=26) малюків були у задовільному стані (2-а група). Контрольну групу склали діти, які народилися у здорових матерів.

Ознаки діабетичної кардіоміопатії у вигляді вентрикулярної гіпертрофії міокарду, переважно МШП, порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки діагностовано у 50,5% дітей 1-ї групи (n=46).

У табл. 3.6 представлені результати порівняльного аналізу показників функціональної активності міокарду лівого шлуночка у дітей, народжених обстеженими жінками.

Встановлено, що характерними для новонароджених від матерів з гестаційним діабетом були достовірно ($p < 0,05$) вищі показники фракції викиду $80,8 \pm 0,4\%$ та скоротливої функції міокарду лівого шлуночка $47,8 \pm 0,4\%$ в порівнянні з контрольною групою. У цієї ж групи новонароджених, а також у дітей від матерів з гестаційним діабетом, які перенесли перинатальну гіпоксію, товщина міжшлуночкової перетинки була достовірно більшою ($p < 0,05$), ніж у немовлят від відносно здорових матерів – $6,01 \pm 0,26$ мм, відповідно, проти $3,46 \pm 0,35$ мм, що можна пояснити наявністю плацентарної недостатності, особливо її судинного компонента та проявами діабетичної фетопатії.

У табл. 3.7 представлені результати порівняльного аналізу показників внутрішньосерцевої гемодинаміки у новонароджених. У новонароджених 2-а групи показники внутрішньосерцевої гемодинаміки не відрізнялися від показників контрольної групи. В той же час, у новонароджених 1-а групи спостерігались значуще ($p < 0,05$) більші швидкості кровотоку та градієнти тиску на мітральному та трикуспідальному клапанах (порівняно з контролем), що є наслідком гіперфункції міокарду і приводить до підвищення тиску у правих відділах серця.

Таблиця 3.5

Показники маткового та фетоплацентарного кровотоку у вагітних жінок із гестаційним діабетом та у здорових вагітних

Досліджувана судина	Показник	Значення показника (M±m)		
		Підгрупа 1-а	Підгрупа 2-а	Контрольна група
Аорта плода	ПІ	(1,94±0,04)*	(1,51±0,08)	(1,51 ± 0,09)
	РІ	(0,91±0,05)*	(0,62±0,04)	(0,62± 0,04)
	С/Д	(12,56±0,45)*	(6,41±0,35)	(5,65 ±0,19)
ЛШ плода	ФВ ЛШ плода, %	(83±2,14)*	(80±4,13)	(72±3,18)
Венозна протока	С/Д	(3,2±0,05)*	(2,8±0,08)	(2,6±0,10)
Мітральний клапан	Співвідношення Е/А	(1,3±0,03)*	(0,9±0,02)	(0,8±0,02)
Трикуспідальний клапан	Співвідношення Е/А	(1,2±0,02)*	(0,8±0,02)	(0,8±0,02)
СМА	ПІ	(2,28±0,04)*	(1,65±0,63)	(1,65± 0,55)
	РІ	(0,93±0,07)*	(0,72±0,04)	(0,72± 0,03)
Ниркова артерія плода	РІ	(0,89±0,03)*	(0,84±0,03)	(0,74±0,03)
Примітка.* - Достовірність різниці в порівнянні з контрольною групою, p<0,05. ПІ – пульсаційний індекс, РІ – резистентний індекс, ЛШ – лівий шлуночок, ФВ – фракція викиду, СМА – середньомозкова артерія.				

Таблиця 3.6

**Показники функціональної активності міокарду лівого шлуночка у
новонароджених**

Показник	Значення показника ($M \pm m$)		
	1-а	2-а	Контрольна група
Фракція викиду, %	$(80,8 \pm 0,4)^*$	$(79,2 \pm 0,5)^*$	$67,4 \pm 0,5$
Фракція скорочення, %	$(47,8 \pm 0,4)^*$	$(45,6 \pm 0,5)^*$	$35,3 \pm 0,7$
Товщина МШП в діастолу, мм	$(6,01 \pm 0,26)^*$	$(5,69 \pm 0,24)^*$	$3,46 \pm 0,35$
Товщина ЗСЛШ в діастолу, мм	$(5,72 \pm 0,48)^*$	$4,85 \pm 0,16$	$2,85 \pm 0,36$

Примітка: * - Достовірність різниці в порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$. МШП – міжшлуночкова перетинка, ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка.

Встановлено, що новонароджені 1-а групи мали достовірно ($p < 0,05$) вищі швидкості кровотоку ($1,24 \pm 0,45$ м/с) та градієнт тиску ($6,7 \pm 0,50$ мм.рт.ст.) в легеневій артерії у порівнянні з показниками контролю ($0,91 \pm 0,33$ та $3,10 \pm 0,35$ мм.рт.ст., відповідно), що можна асоціювати з більш вираженою транзиторною легеневою гіпертензією у новонароджених з ознаками перинатальної гіпоксії та кардіо-респіраторних порушень.

Також, в групі дітей від матерів з ГД, які перенесли перинатальну гіпоксію (1-а група), в порівнянні з групою контролю було виявлено зменшення співвідношення Е/А, внаслідок статистично значимого зниження піків Е, що може свідчити про зниження наповнення шлуночків в ранню діастолу і порушення процесів релаксації міокарду у немовлят даної групи

спостереження. При чому, наповнення лівого шлуночка відбувалося переважно в ранню діастолу ($E/A \geq 1$), тоді як наповнення правого шлуночка переважало в систолу передсердь ($E/A \leq 1$), що може свідчити про сповільнене відновлення еластичних і релаксаційних властивостей міокарду правого шлуночка.

Аналіз показників ЧІВС та ЧІВР показав статистично вірогідне скорочення часу систолічного скорочення в 1-а групі, що свідчило про порушення систоло-діастолічних властивостей міокарда у дітей, які народилися у матерів з ГД і перенесли перинатальну гіпоксію.

Підвищення тиску у малому колі кровообігу у новонароджених внаслідок гіперфункції міокарду та транзиторної недостатності трикуспідального клапана може приводити у подальшому до тривалої персистенції фетальних комунікацій. Частота збереження фетальних комунікацій відображена в таблиці 3.7.

Як представлено в таблиці 3.7, у новонароджених 1-а групи було діагностовано достовірно ($p < 0,05$) частіше збереження відкритої артеріальної протоки на 7-му добу життя, у порівнянні з контролем (50,0% та 13,0%, відповідно). Отримані дані є проявом підвищення тиску у малому колі кровообігу, пов'язане з ішемічним пошкодженням папілярного м'яза, який на деякий час втрачає здатність до повноцінного скорочення. Як наслідок цього під час систоли правого шлуночка пошкоджена опорна структура стає частково нездатною до активного утримання стулки клапана у нормальному стані.

Таблиця 3.6

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у новонароджених

Показник	Значення показника (M±m)		
	1-а	2-а	Контрольна група
Аорта:			
– максимальна швидкість кровотоку, м/сек	(1,51±0,46) *	1,21±0,54	1,18±0,43
– максимальний градієнт тиску, мм рт.ст.	(9,1±0,36) *	5,90±0,71	5,61±0,53
Легенева артерія:			
– максимальна швидкість кровотоку, м/с	(1,24±0,45) *	(0,93±0,21)	(0,91±0,33)
– максимальний градієнт тиску, мм рт.ст.	(6,7±0,50) *	(3,4±0,36)	(3,10±0,35)
– час прискорення, м/с	(68,21±1,34) *	(84,34±0,61)	92,37±1,43
Мітральний клапан:			
– максимальна швидкість кровотоку, м/с	0,68±0,43	0,59±0,45	0,78±0,25
– максимальний градієнт тиску, мм рт.ст.	1,8±0,35	1,55±0,42	(2,56±0,44)
– співвідношення Е/А	1,1±0,02	1,3±0,04	1,8±0,05
– час ізоволюметричного скорочення, м/с	(46±1,34)*	(56±1,26)	(61±1,04)
– час ізоволюметричної релаксації, м/с	(35±1,08)*	(54 ±1,14)	(67±1,22)
Трикуспідальний клапан:			
– максимальна швидкість кровотоку, м/сек	1,17±0,28	1,03±0,38	0,94±0,49
– максимальний градієнт тиску, мм рт.ст.	5,5±0,43	4,3±0,55	3,53±0,35
– співвідношення Е/А	0,8±0,03	0,9±0,04	1,61±0,08
– час ізоволюметричного скорочення, м/с	(44±1,13)*	(57±1,10)	(68±1,11)
– час ізоволюметричної релаксації, м/с	(33±1,09)*	(56±1,08)	(67±1,07)
Примітка. * - Достовірність різниці в порівнянні з контрольною групою, p<0,05			

Таблиця 3.7

Частота збереження фетальними комунікаціями (%)

Група новонароджених	Кількість новонароджених зі збереженими фетальними комунікаціями за добу життя			
	відкрите овальне вікно		відкрита артеріальна протока	
	перша	сьома	перша	сьома
1-а	100,0	100,0	100,0	50,0*
2-а	100,0	100,0	100,0*	20,0
Контрольна	100,0	100,0	100,0	13,0

Примітка: * - Достовірність різниці в порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$.

Результати порівняльного аналізу показників нейросонографічного дослідження, проведеного на 1 добу життя, представлено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

**Показники нейросонографії обстежених новонароджених
на 1 добу життя**

Показник	Значення показника ($M \pm m$)	
	Основна група	Контрольна група
Наявність шлуночкової асиметрії, %	4,8	-
Ширина III шлуночка, мм	2,78 $\pm$ 0,22	2,32 $\pm$ 0,08
Бокові шлуночки, мм:		
– передній ріг	3,30 $\pm$ 0,28	3,64 $\pm$ 0,56
– тіло	4,35 $\pm$ 0,33	4,82 $\pm$ 0,32
– задній ріг	(14,17 $\pm$ 0,4)*	11,12 $\pm$ 0,15
Ширина судинного сплетіння на рівні тіла бокового шлуночка, мм	(6,12 $\pm$ 0,25)*	3,12 $\pm$ 0,45
Наявність внутрішньошлуночкових крововиливів I ступеня, %	18,7*	4,0
Перивентрикулярна лейкомаляція, %	-	-
Наявність вазогенного набряку мозку, %	16,7	-

Примітка. * - Достовірність різниці в порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$.

Як представлено у табл. 3.8, новонароджені від матерів з ГД мали достовірно ($p < 0,05$) більший розмір заднього рогу бокового шлуночка ($14,17 \pm 0,4$ мм), у порівнянні з показником контролю ($11,12 \pm 0,15$ мм).

Ширина судинного сплетіння на рівні тіла бокового шлуночка у новонароджених в основній групі складала у середньому $6,12 \pm 0,25$ мм, що було достовірно більше показника контролю ($3,12 \pm 0,45$ мм, $p < 0,05$).

Співставлення пренатальних даних стану плода зі станом новонароджених показало, що при виявленні порушень гемодинаміки у плода, з боку нервової системи у 15 дітей (16,5%) відмічені ознаки набряку структур головного мозку з порушенням церебральної гемодинаміки, та у 17 дітей (18,7%) - розвиток внутрішньошлуночкових крововиливів 1 ст.

Таким чином, отримані результати свідчать, що у жінок основної групи була доведена достовірно більша частота таких факторів ризику, як надлишкова маса тіла й ожиріння (62,2%), обтяжена спадковість із ЦД 2-го типу (55,6%) та надмірне збільшення маси тіла в I-II триместрах вагітності (57,8%), у порівнянні з показниками групи контролю (13,3%, 16,7%, 10,0%, відповідно). Наведене свідчить про недостатність профілактики захворювання на етапі вагітності та необхідності її удосконалення.

Було встановлено, що ускладнення вагітності і пологів мали 92,5% ($n=37$) хворих на ГД класу А2, що достовірно ($p > 0,05$) показника обстежених класу А1 – 72,0% ($n=36$). Діабетична фетопатія, багатоводдя, дистрес плода, що є характерними для ЦД будь-якого типу, достовірно ($p < 0,05$) частіше були документовані у жінок із ГД класу А2 (60,0%, 47,5%, 72,5%, відповідно), ніж у вагітних із ГД класу А1 (18,0%, 16,0%, 34,0%, відповідно). Плацентарну дисфункцію діагностовано достовірно частіше у обстежених підгрупи II, у порівнянні з показником підгрупи I (92,5% та 34,0%, $p < 0,05$). Великий плід

також частіше мали жінки із ГД класу А2, ніж вагітні із ГД класу А1 (20,0% та 8,0%, $p<0,05$).

У жінок підгрупи ІІ розродження шляхом операції кесарева розтину проведено достовірно ($p<0,05$) частіше, у порівнянні з показником підгрупи І (72,5% та 32,0%, $p<0,05$). У жінок із ГД класу А1 у задовільному стані народилося 32,0% немовлят, у хворих на ГД класу А2 – лише 12,5%. Порушення стану мали 66,0% малюків пацієнток із ГД класу А1 і 87,5% новонароджених жінок із ГД класу А2. У обстежених жінок із ГД класу А1 більшість дітей (60,0%) народилася з нормальною масою тіла, від 3000 до 4000 г. У пацієнток із ГД класу А2 нормальну масу при народженні мали лише 22,5% немовлят ($p<0,05$). Великі діти (≥ 4000 г) більш часто народжувалися у жінок із ГД класу А2, ніж класу А1, відповідно, у 70,0% і 26,0% ($p<0,01$). У малюків матерів із ГД класу А2 діабетична фетопатія спостерігалась значно частіше, ніж у немовлят жінок із ГД класу А1 (у 61,0% і 18,0% випадків, відповідно, $p<0,01$).

У дітей матерів із ГД класу А2 у 43,8% випадків зустрічався синдром пригнічення, тоді як синдром підвищеної нейрорефлекторної збудливості був майже у двічі рідше (25,0% випадків). У новонароджених цієї групи синдром пригнічення мав місце і значно частіше, ніж у малюків матерів із ГД класу А1, у яких ця патологія спостерігалася у 17,1% випадків ($p<0,05$). У третини (31,7%) дітей матерів із ГД класу А2 було встановлено, також, і гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, що було достовірно частіше від показника підгрупи І (14,0%, $p<0,05$).

У групі вагітних із ГД класу А1, у переважної більшості яких ознак дистресу плода не відмічалось, показники кровотоку суттєво не відрізнялися від показників у вагітних контрольної групи. Тим часом, у плодів жінок із ГД класу А2, переважна більшість яких мала ознаки дистресу плода, були виявлені значні зміни показників кровотоку в аорті, в басейні СМА та ниркових артеріях у вигляді підвищення резистентності судин (вірогідність різниці в порівнянні з контрольною групою, $p<0,05$). Також, звертало на себе

увагу порушення процесів релаксації міокарду, про що свідчили порушення трансмітрального та транстрикуспідального кровотоку у вигляді співвідношення $E/A > 1$ та достовірного підвищення ФВ ЛШ у порівнянні з показниками контрольної групи.

Результати вивчення морфо-функціональних змін міокарду лівого шлуночка свідчать, що характерними для новонароджених від матерів з гестаційним діабетом класу A1 були достовірно ($p < 0,05$) вищі показники фракції викиду $80,8 \pm 0,4\%$ та скоротливої функції міокарду лівого шлуночка $47,8 \pm 0,4\%$. У цієї ж групи новонароджених, а також у дітей від матерів з гестаційним діабетом, які перенесли перинатальну гіпоксію товщина міжшлуночкової перетинки була достовірно більшою ($p < 0,05$), ніж у немовлят від відносно здорових матерів – $6,01 \pm 0,26$ мм, відповідно, проти $3,46 \pm 0,35$ мм, що можна пояснити наявністю плацентарної недостатності, особливо її судинного компонента та проявами діабетичної фетопатії. У 71,4% випадків новонароджені від матерів з ГД мали ознаки перинатальної гіпоксії та кардіо-респіраторних порушень

Ознаки діабетичної кардіоміопатії у вигляді бівентрикулярної гіпертрофії міокарду, переважно МШП, порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки діагностовано у половини дітей (50,0%) з ознаками перинатальної гіпоксії та кардіо-респіраторних порушень. у новонароджених 1-ї групи спостерігались значуще ($p < 0,05$) більші швидкості кровотоку та градієнти тиску на мітральному та трикуспідальному клапанах (порівняно з контролем), що є наслідком гіперфункції міокарду і приводить до підвищення тиску у правих відділах серця.

Встановлено, що новонароджені 1-ї групи мали вищі швидкості кровотоку ($1,24 \pm 0,45$ м/с) та градієнт тиску ($6,7 \pm 0,50$ мм.рт.ст.) в легеневій артерії у порівнянні з показниками контролю ($0,91 \pm 0,33$ та $3,10 \pm 0,35$ мм.рт.ст., відповідно), що можна асоціювати з більш вираженою транзиторною легеневою гіпертензією у новонароджених з ознаками перинатальної гіпоксії та кардіо-респіраторних порушень ($p < 0,05$).

В групі дітей від матерів із ГД, які перенесли перинатальну гіпоксію (1-а група), в порівнянні з групою контролю було виявлено зменшення співвідношення Е/А, внаслідок статистично значимого зниження піків Е, що може свідчити про зниження наповнення шлуночків в ранню діастолу і порушення процесів релаксації міокарду у немовлят даної групи спостереження.

Аналіз показників ЧІВС та ЧІВР показав статистично вірогідне скорочення часу систолічного скорочення в 1-й групі, що свідчило про порушення систоло-діастолічних властивостей міокарда у дітей, які народилися у матерів з ГД і перенесли перинатальну гіпоксію. у новонароджених 1-ї групи було діагностовано достовірно ($p < 0,05$) частіше збереження відкритої артеріальної протоки на 7-му добу життя, у порівнянні з контролем (50,0% та 13,0%, відповідно).

Результати нейросонографічного дослідження, проведеного на 1 добу життя, свідчать, що новонароджені від матерів з ГД мали достовірно ($p < 0,05$) більший розмір заднього рогу бокового шлуночка ($14,17 \pm 0,4$ мм), у порівнянні з показником контролю ($11,12 \pm 0,15$ мм). Ширина судинного сплетіння на рівні тіла бокового шлуночка у новонароджених в основній групі складала у середньому $6,12 \pm 0,25$ мм, що було достовірно більше показника контролю ($3,12 \pm 0,45$ мм, $p < 0,05$).

Співставлення пренатальних даних стану плода зі станом новонароджених показало, що при виявленні порушень гемодинаміки у плода, з боку нервової системи у 15 дітей (16,5%) відмічені ознаки набряку структур головного мозку з порушенням церебральної гемодинаміки, та у 17 дітей (18,7%) - розвиток внутрішньошлуночкових крововиливів І ст.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ТА ГОРМОНАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ У ВАГІТНИХ ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ДІАБЕТОМ

4.1. Оцінка структурно-функціональних особливостей ендотеліальної системи у вагітних із гестаційним діабетом.

Було встановлено, що ГД у вагітних супроводжується дисбалансом ендотеліальної системи. У табл. 4.1 наведені дані щодо концентрації простагландинів та ендотеліальних факторів у крові вагітних жінок, хворих на гестаційний діабет .

Документовано, що при ГД у вагітних рівні простагландинів депресорної дії значно знижені. Рівень ПГЕ₂ у вагітних з ГД становив $2,60 \pm 0,46$ нг/мл, що було у 2,3 рази достовірно менше за показник здорових жінок ($5,91 \pm 0,37$ нг/мл, $p < 0,001$), табл. 4.1. Рівень ПГІ₂ у основної групи складав $57,8 \pm 18,32$ пг/мл, що було достовірно менше за показник здорових жінок ($101,8 \pm 10,3$ пг/мл, $p < 0,05$).

При цьому слід відзначити зростання показників простагландинів вазоконстрикторної дії. Рівень ПГФ_{2α} основної групи становив $0,9 \pm 0,4$ нг/мл, що було достовірно більше за показник здорових жінок ($0,42 \pm 0,04$ нг/мл, $p < 0,001$), табл. 4.1. Рівень тромбоксану (ТхВ₂) у вагітних з ГД складав $75,4 \pm 17,2$ пг/мл, що було достовірно більше за показник здорових жінок ($46,5 \pm 5,2$ пг/мл, $p < 0,01$), табл. 4.1.

Нерівномірні і різнонаправлені зміни показників простагландинів різних груп зумовлюють високий дисбаланс у цій системі з помітним переважанням впливу простагландинів вазоконстрикторної дії (табл. 4.1). У вагітних з ГД співвідношення простагландинів ПГФ_{2α}/ПГЕ₂ складало 0,36, що було більше ніж у 5 разів за показник здорових жінок (0,07, $p < 0,05$). У жінок основної групи співвідношення ТхВ₂/ПГІ₂ становило 1,52 та було більше ніж у 3 рази за показник здорових жінок (0,46, $p < 0,05$).

У жінок основної групи документовано достовірно превалювання рівня Ет-1, у порівнянні з контролем ($17,2 \pm 5,4$ пг/мл та $8,3 \pm 1,4$ пг/мл, $p < 0,001$).

Рівні NO та L-аргініну вагітних з ГД були достовірно менше показників контролю ($2,1 \pm 0,4$ γ/моль та $3,5 \pm 0,5$ γ/моль, $p < 0,01$; $39,2 \pm 6,2$ ммоль/л та $60,4 \pm 2,5$ ммоль/л, $p < 0,001$).

Отже, наявність ГД у вагітних може розглядатись як фактор, що сприяє порушенню функції ендотелію, тобто обумовлює розвиток ендотеліальної дисфункції.

При аналізі показників ендотеліальної функції з урахуванням ступеня тяжкості захворювання відмічена тенденція до зниження в крові хворих концентрації ПГЕ2 і ПГІ2 та підвищення ПГФ2α і ТхВ2 при ГД класу А2 (табл. 4.2).

Рівень концентрації ПГФ2α у жінок із ГД класу А2 ($1,11 \pm 0,37$ нг/мл) був достовірно вищим за показник вагітних при ГД класу А1 ($0,73 \pm 0,34$ нг/мл, $p < 0,05$).

Однак, концентрація простагландинів вазодилаторної дії у крові хворих при будь-якому ступені тяжкості захворювання достовірно нижча, ніж у здорових жінок ($p < 0,05$).

Звертає увагу, що в динаміці вагітності при ГД класу А2 підвищується питома вага простагландинів вазоконстрикторної дії.

Аналіз концентрації ендотеліальних медіаторів виявив, що в міру прогресування тяжкості клінічних проявів ГД відмічалось достовірно збільшення концентрації у плазмі Ет-1 у II половині вагітності при ГД класу А2: $21,3 \pm 3,4$ пг/мл проти $13,9 \pm 4,4$ пг/мл при ГД класу А1 та $8,3 \pm 1,4$ пг/мл у здорових ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1

**Концентрація простагландинів та ендотеліальних факторів
у крові вагітних жінок, хворих на гестаційний діабет**

Група вагітних	Значення показників простагландинів та ендотеліальних факторів									
	ПГЕ₂, нг/мл	ПГF_{2α}, нг/мл	ПГF_{2α}/ ПГЕ₂	ПГІ₂, пг/мл	ТxB₂, пг/мл	ТxB₂/П І₂	ЕТ-1, пг/мл	NO, γ/моль	L- аргінін, ммоль/л	ЕТ-1/NO
Здорові	5,91±0,37	0,42±0,04	0,07	101,8±10,3	46,5±5,2	0,46	8,3±1,4	3,5±0,5	60,4±2,5	2,41
Хворі на ГД	2,60±0,46	0,9±0,4	0,36	57,8±18,32	75,4±17,2	1,52	17,2±5,4	2,1±0,4	39,2±6,2	8,76
P	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,05

Концентрація NO та L-аргініну у вагітних з тяжким перебігом захворювання достовірно нижча, ніж у жінок з легким ступенем ГД ($p < 0,05$).

Результати нашого дослідження показали, що при приєднанні прееклампсії у вагітних, хворих на ГД класу А2, дисбаланс між речовинами пресорних і депресорних груп зростає, що проявляється зміною співвідношення $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$ до 0,55 проти 0,28 у хворих без прееклампсії, $\text{TxV}_2/\text{PII}_2$ до 2,98 проти 0,76, відповідно, та Et-1/NO до 10,78 проти 7,37 (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3

Концентрація простагландинів та ендотеліальних факторів у крові вагітних жінок, хворих на гестаційний діабет, з урахуванням наявності преєклампсії

Група вагітних	Значення показників простагландинів та ендотеліальних факторів									
	ПГЕ ₂ , нг/мл	ПГF _{2α} , нг/мл	ПГF _{2α} / ПГЕ ₂	ПГІ ₂ , пг/мл	ТxB ₂ , пг/мл	ТxB ₂ / ПГІ ₂	ЕТ-1, пг/мл	NO, γ/моль	L-аргінін, ммоль/л	ЕТ-1/ NO
1. Здорові	5,91±0,37	0,42±0,04	0,07	101,8±10,3	46,5±5,2	0,46	8,3±1,4	3,5±0,5	60,4±2,5	2,41
2. Із ГД класу А1 з преєклампсією	2,30±0,16	0,64±0,06	0,28	79,8±8,1	60,3±8,2	0,76	12,9±1,4	1,75±0,05	41,0±1,2	7,37
3. Із ГД класу А2 з преєклампсією	1,60±0,09	0,88±0,08	0,55	32,8±4,3	96,2±9,8	2,98	18,5±1,5	1,72±0,1	36,6±1,2	10,78
P ₁₋₂	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
P ₁₋₃	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
P ₂₋₃	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Як представлено у табл. 4.4., у другій половині вагітності, коли прееклампсія вже клінічно маніфестує, всі основні клінічні показники набувають високої значимості.

Особливе значення має істотне зниження концентрації простацикліну та NO: прееклампсія зустрічалась у 85,3 % жінок, у яких значення NO менше 3,5 μ /моль і ПГІ2 менше 86,4 пг/мл. А при підвищенні концентрації Ет-1 більше 9,2 пг/мл і ТхВ2 більше 40,5 пг/мл прееклампсія відмічена у 90,5 % вагітних.

Так, до загальновизнаних контрольованих кількісних параметрів (артеріальний тиск, протеїнурія тощо) можна додати ще чотири: простациклін, тромбоксан, Ет-1 і NO.

Результати проведеного нами дослідження виявили істотні зрушення ендотеліальної функції при ГД, глибина яких залежить від своєчасної діагностики ГД, тяжкості та компенсації основного захворювання. Виявлена ендотеліальна дисфункція у вагітних, хворих на ГД, може бути одним з ланцюгів патологічного механізму розвитку прееклампсії та діабетичної фетопатії.

NOTOM V

II половині вагітності з урахуванням ускладнень вагітності та перинатальної патології

	D	.	.	.	.	.
--	---	---	---	---	---	---

[illegible]

4.2. Оцінка гормональної функції плаценти у жінок із гестаційним діабетом.

Функціональну активність фетоплацентарного комплексу (ФПК) оцінювали за рівнем плацентарного лактогену (ПЛ), естріолу (Ес) і прогестерону (Пр) в крові жінок у 26 - 32 та 37-39 тижнів вагітності.

При порівнянні вмісту ПЛ у вагітних із ГД і здорових жінок виявлено, що на 26-32 тижні рівень ПЛ при ГД достовірно перевищує такий у здорових вагітних на 10-16% в абсолютних значеннях, а медіана - вища за 70 перцентиль (рс) (табл. 4.5). При доношеному терміні вагітності у жінок з ГД відмічається незначне зниження рівня цього гормону, чого не спостерігається у здорових жінок, у яких з наростанням терміну гестації концентрація ПЛ підвищується. У хворих на ГД 2-го типу в ряді випадків спостерігається падіння рівня цього гормону до 35 рс, що свідчить про зниження гормональної функції плаценти.

Доведено, що на відміну від ПЛ, концентрація Пр на 26-32 тижні у вагітних з ГД є на більш низькому рівні в порівнянні з показниками у здорових жінок. Після 36 тижнів зниження рівня Пр є майже в два рази нижчою (за абсолютними значеннями) у порівнянні із здоровими вагітними.

Таблиця 4.5

Показники рівня гормонів фето-плацентарного комплексу у вагітних із гестаційним діабетом у перцентилях

Гормон ФПК	Значення показника залежно від терміну вагітності (тижні)	
	26-32	37-39
Прогестерон	46,0	11,2
Естріол	52,1	35,5
Плацентарний лактоген	74,2	71,3

При аналізі індивідуальної динаміки вмісту Пр встановлено, що його зниження менше 25 рс, поєднується з симптомами загрози передчасних пологів, а нижче 15 рс популяції є характерним для випадків значного порушення стану плода, що, очевидно, свідчить про тяжкий ступінь функціональної неспроможності плаценти.

Результати аналізу показників плацентарних гормонів (прогестерону і плацентарного лактогену) свідчить, що для вагітних з ГД характерна плацентарна недостатність.

З огляду на те, що в третьому триместрі вагітності плід виробляє приблизно 9/10 попередників Ес, показник вмісту цього гормону в крові і сечі вагітної широко використовується як достовірний тест діагностики стану плода. Цей гормон синтезується з метаболітів холестеролу матері за активної участі наднирників і печінки плода. Ес є стероїдним гормоном, продукція якого при вагітності є домінуючою над іншими естрогенами (естрон, естрадіол). У процесі синтезу Ес кора наднирників, печінка плода і плацента утворюють єдину фетоплацентарну одиницю.

Продукція Ес у вагітних із ГД в 26-32 тижні вагітності практично відповідає показникам у здорових жінок – 52,1 (27,0-75,0 перцентильному рівню). У останні тижні вагітності відбувається зниження концентрації Ес у вагітних з ГД до рівня 35,5 рс, проте воно не має достовірного значення.

Враховуючи на значний вплив прееклампсії на стан фетоплацентарного комплексу, нами було проаналізовано динаміку основних гормональних показників з урахуванням появи цього ускладнення.

Встановлено, що у 77,7 % вагітних (n=70) на початку розвитку прееклампсії відзначається зниження рівня ПЛ, особливо суттєве при тяжкій формі цього ускладнення (більш ніж на 25 рс), що вказує на виражені ознаки дезадаптації. Надалі відмічено стабільне зростання рівня ПЛ, сполучене з

приєднанням ознак діабетичної фетопатії, що підтверджено даними УЗД. Відзначена тенденція до помірного зниження вмісту Ес при прееклампсії, що свідчить про несприятливі зміни в системі мати-плацента-плід. Рівні Пр у вагітних з прееклампсією і без неї суттєво не відрізняються ($p>0,05$).

Високу інформативність має сумарна оцінка показників функції ФПК як прояв адаптаційної реакції плода. Виходячи з цього, ми зупинилися на системному підході та розглядали комплекс показників функції ФПК, як кількісне і якісне уявлення про стан фетоплацентарної системи. Для цього проводилась серія досліджень за всіма гормонами у однієї й тієї ж вагітної, що дозволило визначити індивідуальний "адаптаційний коридор" ФПК, обмежений найвищими і найнижчими ("маргінальними") перцентильними значеннями показників.

Доведено, що практично в усіх вагітних частина показників має значення вище 75 рс, частина залишається в межах нормативного "адаптаційного коридору" (від 25 до 75 рс). Нерідко виявляються і показники нижче 25 рс одночасно як з високими, так і з нормальними в одному дослідженні крові. Верхні перцентильні значення показника більше вказують на елементи формування компенсаторної гіперфункції деяких складових ФПК як системи, нижні ж свідчать про рівень виснаження або первинну недостатність найслабшої ланки складових ФПК. Інформативною вважається і оцінка розкиду між "маргінальними" значеннями, збільшення якого більше умовного нормативного "адаптаційного коридору" (75рс-25рс-50рс) також може вказувати на нестабільність адаптаційних механізмів ФПК.

Було документовано, що у 67,5 % вагітних ($n=27$), які страждають на тяжкий ГД 2 типу, з появою клінічних ознак прееклампсії відмічається наростання ознак порушення адаптації, що пов'язано з негативним впливом прееклампсії на систему мати-плацента-плід. У 32,5 % жінок ($n=13$) наростання

ознак порушення адаптації не відмічається, проте зберігається нестабільність цієї системи, що проявляється збільшенням розкиду «маргінальних» показників ФПК у 1,5 рази в порівнянні з нормативними, тобто на 75 рс і більше.

Таким чином, було встановлено, що ГД у вагітних супроводжується дисбалансом ендотеліальної системи. Рівень ПГЕ2 у вагітних з ГД був у 2,3 рази менше за показник здорових жінок ($p < 0,001$). Рівень ПГІ2 у вагітних з ГД був у 1,8 рази менше за показник здорових жінок ($p < 0,05$). Рівень ПГФ2 α у вагітних з ГД був у 2,1 рази більшим за показник здорових жінок ($p < 0,001$). Рівень ТхВ2 у вагітних з ГД був у 1,6 рази більше за показник здорових жінок ($p < 0,01$). У вагітних з ГД співвідношення простагландинів F2 α /E2 складало 0,36, що було більше ніж у 5 разів вище за показник здорових жінок (0,07, $p < 0,05$). У вагітних з ГД співвідношення ТхВ2/ПГІ2 становило 1,52, що було більш ніж у 3 рази вище за показник здорових жінок (0,46, $p < 0,05$). У жінок основної групи було документовано достовірне превалювання рівня Ет-1, у порівнянні з контролем ($17,2 \pm 5,4$ пг/мл та $8,3 \pm 1,4$ пг/мл, $p < 0,001$). Рівні NO та L-аргініну вагітних з ГД були достовірно менше показників контролю ($2,1 \pm 0,4$ μ /моль та $3,5 \pm 0,5$ μ /моль, $p < 0,01$; $39,2 \pm 6,2$ ммоль/л та $60,4 \pm 2,5$ ммоль/л, $p < 0,001$).

При аналізі показників ендотеліальної функції з урахуванням ступеня тяжкості захворювання відмічена тенденція до зниження в крові хворих концентрації ПГЕ2 і ПГІ2 та підвищення ПГФ2 α і ТхВ2 при ГД класу А2. Рівень концентрації ПГФ2 α у жінок із ГД класу А2 ($1,11 \pm 0,37$ нг/мл) був достовірно вищим за показник вагітних при ГД класу А1 ($0,73 \pm 0,34$ нг/мл, $p < 0,05$). Аналіз концентрації ендотеліальних медіаторів виявив, що в міру прогресування тяжкості клінічних проявів ГД відмічалась зміна концентрації у плазмі Ет-1 у II половині вагітності при ГД класу А2: $21,3 \pm 3,4$ пг/мл проти $13,9 \pm 4,4$ пг/мл при ГД класу А1 та $8,3 \pm 1,4$ пг/мл у здорових, $p < 0,05$.

Результати нашого дослідження показали, що при приєднанні прееклампсії у вагітних, хворих на ГД класу А2, дисбаланс між речовинами пресорних і депресорних груп зростає, що проявляється зміною співвідношення $\text{ПГF}_{2\alpha}/\text{ПGE}_2$ до 0,55 проти 0,28 у хворих без прееклампсії, $\text{TxV}_2/\text{ПГI}_2$ до 2,98 проти 0,76, відповідно, та Et-1/NO до 10,78 проти 7,37.

Особливе значення має істотне зниження концентрації простагліну та NO: прееклампсія зустрічалась у 85,3 % жінок, у яких значення NO менше 3,5 $\mu\text{моль}$ і ПГI_2 менше 86,4 пг/мл . А при підвищенні концентрації Et-1 більше 8,2 пг/мл і TxV_2 більше 40,5 пг/мл прееклампсія відмічена у 90,5 % вагітних.

При порівнянні вмісту ПЛ у вагітних з ГД і здорових жінок виявлено, що на 26-32 тижні рівень ПЛ при ГД достовірно перевищує такий у здорових вагітних на 10-16 % в абсолютних значеннях, а медіана - вища за 70 перцентиль (рс). Як показали результати нашого дослідження, на відміну від ПЛ, концентрація Пр на 26-32 тижні у вагітних з ГД є на більш низькому рівні в порівнянні з показниками у здорових жінок. Після 36 тижнів зниження рівню Пр - майже в два рази нижче (за абсолютними значеннями) у порівнянні із здоровими вагітними. При аналізі індивідуальної динаміки вмісту Пр виявляється, що зниження Пр менше 25 рс, поєднується з симптомами загрози передчасних пологів, а нижче 15 рс популяції є характерним для випадків значного порушення стану плода, що, очевидно, свідчить про тяжкий ступінь функціональної неспроможності плаценти.

Встановлено, що у 77,7 % вагітних на початку розвитку прееклампсії відзначається зниження рівня ПЛ, особливо суттєве при тяжкій формі цього ускладнення (більш ніж на 25 рс), що вказує на виражені ознаки дезадаптації. Було документовано, що у 67,5 % вагітних, що страждають на тяжкий ГД 2 типу, з появою клінічних ознак прееклампсії відмічається наростання ознак порушення адаптації, що пов'язано з негативним впливом прееклампсії на систему мати-

плацента-плід. У 32,5 % жінок наростання ознак порушення адаптації не відмічається, проте зберігається нестабільність цієї системи, що проявляється збільшенням розкиду «маргінальних» показників ФПК у 1,5 рази в порівнянні з нормативними, тобто на 75 рс і більше.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Гестаційний діабет стає все більш поширеним захворюванням, що вимагає покращення діагностики, лікування та профілактики. Тому залишається актуальним проведення наукових досліджень, спрямованих на раннє виявлення гестаційного діабету і його ускладнень, стандартизації діагностичних критеріїв, персоналізації догляду та лікування вагітних з цим патологічним станом, з метою вдосконалення стратегій по його ефективному управлінню для запобігання ускладнень у матері, плода та новонародженого.

В ході проведеного дослідження було вирішено ряд задач:

1. Визначена частота та структура акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з гестаційним діабетом та можливі фактори ризику його розвитку.
2. Проведено аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при різних клініко-патогенетичних класах гестаційного діабету з урахуванням ступеню тяжкості плацентарної дисфункції.
3. Виконано аналіз матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу з урахуванням класу гестаційного діабету та встановлена роль порушень стану фетоплацентарного комплексу в розвитку ускладнень перебігу вагітності, пологів, порушень стану плода і новонародженого у жінок з гестаційним діабетом.
4. Оцінено структурно-функціональні особливості ендотеліальної системи у вагітних з гестаційним діабетом на підставі визначення маркерів ендотеліальної функції та стану глікемічного профілю.
5. Визначена гормональна функція плаценти у жінок з гестаційним діабетом.
6. Розроблено прогностичні критерії порушень гестації і перинатальних ускладнень у хворих на гестаційний діабет за даними показників розвитку

плацентарної дисфункції та удосконалено лікувально-профілактичні заходи і оцінена їх ефективність.

Представлена робота виконана у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (ректор університету – д.мед.н., професор Ю.Л. Кучин), на кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти (завідуюча кафедри к.мед.н., В.В. Біла).

Основні клінічні, лабораторні та функціональні дослідження проводились на базах: КНП «Київський міський пологовий будинок №5» м. Київ (директор – д.мед.н. професор Д.О. Говсєєв) та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (директор – академік НАМН України, д-р мед. наук, професор Ю.Г. Антипкін).

Для досягнення мети і вирішення поставлених завдань нами протягом 2020-2023 рр. було проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 120 вагітних жінок.

Згідно дизайну дослідження проведено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при різних клініко-патогенетичних класах гестаційного діабету з урахуванням ступеню тяжкості плацентарної дисфункції. Обстежені вагітні були розподілені на дві групи дослідження. Основну групу склали 90 вагітних жінок хворих на гестаційний діабет, з яких 50 вагітних з гестаційним діабетом класу А1 (інсулінонезалежним) віднесено до підгрупи І та 40 вагітних з ГД класу А2 (інсулінозалежним) – до підгрупи ІІ. Контрольну групу склали 30 жінок без плацентарної дисфункції, з фізіологічним перебігом вагітності.

Дослідження проведено у декілька етапів. На першому етапі визначено частоту та структуру акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з гестаційним діабетом.

На другому етапі був проведений аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого при різних клініко-патогенетичних класах гестаційного діабету з урахуванням ступеню тяжкості плацентарної дисфункції.

Третій етап складався з аналізу матково-плацентарного, плацентарно-плодового, центрального та регіонального плодового кровообігу з урахуванням класу гестаційного діабету та встановлення ролі порушень стану фетоплацентарного комплексу в розвитку ускладнень протягом вагітності, пологів, порушень стану плода і новонародженого у жінок з гестаційним діабетом.

На четвертому етапі ми оцінювали структурно-функціональні особливості ендотеліальної системи у вагітних з гестаційним діабетом на підставі визначення маркерів ендотеліальної функції та стану глікемічного профілю.

П'ятий етап дослідження був присвячений оцінці гормональної функції плаценти у жінок з гестаційним діабетом.

Заключний (шостий) етап дослідження складався з розробки прогностичних критеріїв порушень гестації і перинатальних ускладнень у хворих на гестаційний діабет за даними показників розвитку плацентарної дисфункції та удосконалення лікувально-профілактичних заходів і оцінки їх ефективності.

Вік жінок основної групи дослідження варіював від 22 до 42 років та в середньому становив $30,8 \pm 0,6$ років та не мав статистично значущої відмінності від обстежених контрольної групи ($30,4 \pm 0,5$ років, від 21 до 41 року). Найбільший відсоток серед нашої когорти обстежених, як в основній групі, так і в групі дослідження склали жінки 26-30 років. А найменший – вагітні старші 40 років (2,2% та 3,3%, відповідно). Згідно Національної системи статистики населення США, відсоток матерів, які народили дитину під час вагітності з ГД, зріс з 6,0% у 2016 р. до 8,3% у 2021 р. Хоча збільшення частоти ГД спостерігалось в кожній віковій групі матерів, показники захворюваності постійно зростали з

віком матері. У 2021 р. частота ГД для матерів віком ≥ 40 років склала 15,6%, що було майже в 6 разів вище показника для матерів віком < 20 років [150]. Мета-аналіз Li Y. et al. [116], який проводився на основі 24 досліджень продемонстрував, що відносний ризик (ВР) ГД лінійно зростає зі зміною вікових груп. Для жінок віком < 20 років, 25-29 років, 30-34 роки, 35-39 років і ≥ 40 років ВР становили 0,6; 1,69; 2,73; 3,54 та 4,86 відповідно [116].

У нашому дослідженні у 9 жінок основної групи (10,0%) ГД було діагностовано в І триместрі вагітності в жіночій консультації за місцем проживання. У 5 вагітних (5,6%) захворювання було виявлено в 12-16 тижнів вагітності в акушерській клініці ПІАГ, куди вагітних було направлено у зв'язку із наявністю гіпертонічної хвороби. У інших 76 обстежених (84,4%) ГД встановлено за результатами тесту толерантності до глюкози (ГТТ), виконаного у 24-28 тижнів вагітності.

Слід зауважити, що на початку гестаційного періоду (в І триместрі вагітності) скринінг ГД у обстежених проводився рідко. ГТТ у більшості пацієнток, в тому числі і за наявності факторів ризику розвитку ГД також здійснювався в 26-28 тижнів, а не в 24-26 тижнів вагітності. Все це зумовлювало більш пізнє виявлення ГД. Тривалий час після діагностики захворювання у багатьох жінок із ГД також не досягалася нормалізація глікемії в ході проведення лікування.

Згідно отриманих даних, у жінок основної групи надлишкова маса тіла й ожиріння було діагностовано у 62,2% випадків, надмірне збільшення маси тіла в І-ІІ триместрах вагітності – у 57,8% обстежених. В контрольній групі обговорювані показники склали відповідно 13,3% та 10,0%.

Гіпертонічну хворобу мали 5 жінок (5,5%) основної групи та 1 (3,3%) – групи контролю.

Випадки гіпотиреозу були документовані лише в основній групі (2,2%, n=2).

З метою визначення факторів ризику розвитку гестаційного діабету, проведено аналіз і дана оцінка щодо їх частоти у пацієнтів основної та контрольної груп.

Згідно отриманих даних, у жінок основної групи (n=90) була доведена достовірно ($p < 0,05$) більша частота (за допомогою Критерію Хі-квадрат) таких факторів ризику, як надлишкова маса тіла й ожиріння (n=56, 62,2%), обтяжена спадковість із ЦД 2-го типу (n=50, 55,6%) та надмірне збільшення маси тіла в I-II триместрах вагітності (n=52, 57,8%), у порівнянні з показниками групи контролю (13,3% (n=4), 16,7% (n=5), 10,0% (n=3), відповідно) .

Серед визначених факторів ризику розвитку ГД, на які можна впливати під час вагітності, ми спостерігаємо патологічне (надмірне) збільшення маси тіла в I-II триместрах. Наведене свідчить про недостатність профілактики захворювання на етапі вагітності та необхідності її удосконалення.

На наступному етапі нашого дослідження ми провели аналіз частоти, структури та особливостей акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з гестаційним діабетом.

Було встановлено, що ускладнення вагітності і пологів мали 92,5% (n=37) хворих на ГД класу А2, що достовірно ($p = 0,023$) показника обстежених класу А1 – 72,0% (n=36).

Проведено порівняльний аналіз характеру та частоти ускладнень вагітності у жінок із підгрупи I та II.

Такі ускладнення вагітності, як діабетична фетопатія, багатоводдя, дистрес плода, що є характерними для ЦД будь-якого типу, достовірно ($p < 0,05$) частіше були документовані у жінок із ГД класу А2 (60,0% (n=24), 47,5% (n=19), 72,5%

(n=29), відповідно), ніж в обстежених із ГД класу А1 (18,0% (n=9), 16,0% (n=8), 34,0% (n=17), відповідно).

Отримані дані переконливо свідчать про те, що плацентарна дисфункція, наслідком якої є різноманітні порушення стану плода, значно частіше спостерігається у вагітних із ГД класу А2 (92,5% (n=37) та 34,0% (n=17), $p<0,05$). У цих хворих прояви плацентарної дисфункції є більш тяжкими, ніж у жінок із ГД класу А1.

У 49 (98,0%) жінок із ГД класу А1 вагітність закінчилася строковими родами; одна пацієнтка народила передчасно на 35-ому тижні вагітності. У всіх 100,0 % ($p>0,05$) жінок із ГД класу А2 пологи були терміновими.

У пацієнток із ГД дуже часто розродження проведено шляхом операції кесарева розтину. Однак, якщо у хворих на ГД класу А1 кесарів розтин було виконано в 32,0% (n=16) випадків, в тому числі, в 6,0% випадків (n=3) – ургентно, то у жінок із ГД класу А2 розродження шляхом кесарева розтину проведено достовірно ($p<0,05$) частіше – в 72,5% випадків (у всіх (n=40) операція була плановою).

У жінок із ГД класу А1 народилося 50 дітей, у пацієнток із ГД класу А2 – 41 (1 двійня).

У обстежених жінок із ГД класу А1 більшість дітей (60,0%, n=30) народилася з нормальною масою тіла, від 3000 до 4000 г. У пацієнток із ГД класу А2 нормальну масу при народженні мали лише 22,5% (n=9) немовлят ($p<0,05$). Великі діти (≥ 4000 г) більш часто народжувалися у жінок із ГД класу А2, ніж класу А1, відповідно, у 70,0% (n=28) і 26,0% (n=13), $p<0,01$.

Подальше дослідження стану новонароджених у матерів із ГД виявило у них значну частоту такого тяжкого ускладнення як діабетична фетопатія. Як відомо, саме діабетична фетопатія здебільшого зумовлює асфіксію при народженні, метаболічні та інші порушення адаптації новонародженого до

позаутробного життя і є найбільш частою причиною перинатальної захворюваності і смертності [140, 183].

Діабетичну фетопатію діагностували за наявності у новонароджених таких симптомів, як макросомія, диспластичне ожиріння, місяцеподібне лице, коротка шия, пастозність обличчя, зменшення очних щілин, гіпертрихоз, загальна пастозність тканин, набряки на ногах, попереку, виражений плечовий пояс, довгий тулуб, короткі кінцівки. Часто у цих дітей мали місце кардіоміопатія, гепатомегалія, спленомегалія.

У малюків матерів із ГД класу А2 діабетична фетопатія спостерігалась значно частіше, ніж у немовлят жінок із ГД класу А1 (відповідно, у 61,0% випадків і 18,0%, ($p < 0,01$)).

У дітей матерів із ГД мав місце часто порушений перебіг ранньої неонатальної адаптації, що проявлялось такими дизадаптаційними синдромами, як неврологічні порушення, кон'югаційна жовтяниця, синдром дихальних розладів, гіпо- і гіперглікемія, порушення терморегуляції, гастроінтестинальні розлади, геморагічний синдром.

Серед синдромів дизадаптації найчастіше відмічалися неврологічні порушення, частота яких у новонароджених від матерів із ГД класу А1 становила 48,0% ($n=24$), а у немовлят матерів із ГД класу А2 – 68,3% ($n=34$) ($p > 0,05$), рис. 3.4.

При більш детальному розгляді неврологічної симптоматики встановлено, що у дітей матерів із ГД класу А2 часто зустрічався синдром пригнічення (43,9%, $n=18$), тоді як синдром підвищеної нейрорефлекторної збудливості був майже у двічі рідше (24,4%, $n=10$). У новонароджених цієї групи синдром пригнічення мав місце і значно частіше, ніж у малюків матерів із ГД класу А1, у яких ця патологія спостерігалася у 18,0% ($n=9$) випадків ($p=0,015$).

У третини (31,7%) дітей матерів із ГД класу А2 (n=13) було виявлено, також, і гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, що було статистично значимо, на рівні $p=0,08$, частіше від показника підгрупи І (14,0%, n=7).

Наявність неврологічних порушень у дітей матерів з ГД підтверджено нейросонографічними дослідженнями структур головного мозку, за допомогою яких було встановлено високу частоту ультразвукових ознак перивентрикулярного набряку мозку та внутрішньошлуночкового крововиливу.

Немовлята матерів із ГД класу А2 в середньому на 2 - 3 доби пізніше, ніж малюки жінок із ГД класу А1, виписувалися зі стаціонару.

Проведені дослідження свідчать про дуже часті ускладнення перебігу вагітності і пологів, порушення стану плода і новонародженого у хворих на ГД. Особливо негативного впливу на стан здоров'я зазнають жінки та їх діти за наявності ГД класу А2. Чимале значення відіграє пізня корекція глікемії.

З метою оцінки впливу порушень в системі мати-плацента-плід на стан новонародженого нами проведено аналіз та дана оцінка показникам матково-плацентарної та плодової гемодинаміки у вагітних із ГД в порівнянні з контрольною групою.

У групі вагітних із ГД класу А1, у переважної більшості яких ознак дистресу плода не відмічалось, показники кровотоку суттєво не відрізнялися від показників у вагітних контрольної групи. Тим часом, у плодів жінок із ГД класу А2, переважна більшість яких мала ознаки дистресу плода, були виявлені значні зміни показників кровотоку в аорті, в басейні СМА та ниркових артеріях у вигляді підвищення резистентності судин (вірогідність різниці в порівнянні з контрольною групою, $p<0,05$). Також, звертало на себе увагу порушення процесів релаксації міокарду, про що свідчили порушення трансмітрального та

транстрикуспідального кровотоку у вигляді співвідношення $E/A > 1$ та достовірного підвищення ФВ ЛШ у порівнянні з показниками контрольної групи.

У матерів із ГД у 71,4 % (n=65) випадків новонароджені мали ознаки перинатальної гіпоксії та кардіо-респіраторних порушень (1-а група); 28,6 % (n=26) малюків були у задовільному стані (2-а група). Контрольну групу склали діти, які народилися у здорових матерів.

Ознаки діабетичної кардіоміопатії у вигляді бівентрикулярної гіпертрофії міокарду, переважно МШП, порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки діагностовано у 50,5 % дітей 1-ї групи (n=46).

Встановлено, що характерними для новонароджених від матерів з гестаційним діабетом були достовірно ($p < 0,05$) вищі показники фракції викиду $80,8 \pm 0,4\%$ та скоротливої функції міокарду лівого шлуночка $47,8 \pm 0,4\%$. У цієї ж групи новонароджених, а також у дітей від матерів з гестаційним діабетом, які перенесли перинатальну гіпоксію товщина міжшлуночкової перетинки була у 1,7 рази більшою ($p < 0,05$), ніж у немовлят від відносно здорових матерів – $6,01 \pm 0,26$ мм, відповідно, проти $3,46 \pm 0,35$ мм, що можна пояснити наявністю плацентарної недостатності, особливо її судинного компонента та проявами діабетичної фетопатії.

У новонароджених 2-ї групи показники внутрішньосерцевої гемодинаміки не відрізнялись від показників контрольної групи. В той же час новонароджені 1-ї групи мали достовірно ($p < 0,05$) вищі швидкості кровотоку ($1,24 \pm 0,45$ м/с) та градієнт тиску ($6,7 \pm 0,50$ мм.рт.ст.) в легеневій артерії у порівнянні з показниками контролю ($0,91 \pm 0,33$ та $3,10 \pm 0,35$ мм.рт.ст., відповідно), що можна асоціювати з більш вираженою транзиторною легеневою гіпертензією у новонароджених з ознаками перинатальної гіпоксії та кардіо-респіраторних порушень.

Також, в групі дітей від матерів з ГД, які перенесли перинатальну гіпоксію (1-а група), в порівнянні з групою контролю було виявлено зменшення співвідношення E/A , внаслідок достовірного зниження піків E , що може свідчити про зниження наповнення шлуночків в ранню діастолу і порушення процесів релаксації міокарду у немовлят даної групи спостереження. При чому, наповнення лівого шлуночка відбувалося переважно в ранню діастолу ($E/A \geq 1$), тоді як наповнення правого шлуночка переважало в систолу передсердь ($E/A \leq 1$), що може свідчити про сповільнене відновлення еластичних і релаксаційних властивостей міокарду правого шлуночка.

Підвищення тиску у малому колі кровообігу у новонароджених внаслідок гіперфункції міокарду та транзиторної недостатності трикуспідального клапана може приводити у подальшому до тривалої персистенції фетальних комунікацій.

У 50% новонароджених 1-ї групи було діагностовано достовірно частіше збереження відкритої артеріальної протоки на 7-му добу життя, у порівнянні з контролем (13,0%, $p < 0,05$). Отримані дані є проявом підвищення тиску у малому колі кровообігу, що може бути пов'язано з ішемічним пошкодженням папілярного м'яза, який на деякий час втрачає здатність до повноцінного скорочення. Як наслідок цього під час систоли правого шлуночка пошкоджена опорна структура стає частково нездатною до активного утримання стулки клапана у нормальному стані.

Виникає транзиторна клапанна недостатність з регургітацією частини крові у праве передсердя, ступінь якої залежить від глибини та поширення пошкодження папілярного м'яза. Ще одним поясненням підвищення тиску у малому колі кровообігу може бути незрілість легенів і, особливо, сурфактантної системи внаслідок перинатальної гіпоксії.

Збільшення швидкості кровотоку на клапані легеневої артерії, збереження фетальних комунікацій, відносна недостатність трикуспідального клапану

свідчать про те, що висока частота перинатальної гіпоксії у новонароджених від матерів з ГД, проявом якої є нестача кисню, яка може бути викликана вазоспазмом у матково-плацентарному ланцюзі кровообігу, або недостатнє збільшення газового об'єму легенів внаслідок гіпоксичного пошкодження сурфактантної системи призводить до спазму.

Ширина судинного сплетіння на рівні тіла бокового шлуночка у новонароджених в основній групі складала у середньому $6,12 \pm 0,25$ мм, що було достовірно більше показника контролю ($3,12 \pm 0,45$ мм, $p < 0,05$).

Співставлення пренатальних даних стану плода зі станом новонароджених показало, що при виявленні порушень гемодинаміки у плода, з боку нервової системи у 15 дітей (16,5%) відмічені ознаки набряку структур головного мозку з порушенням церебральної гемодинаміки, та у 17 (18,7%) - розвиток внутрішньошлуночкових крововиливів 1 ст.

Вважається, що основним механізмом, який лежить в основі ГД, є розвиток пошкодження ендотелію, спричинений двома основними факторами: хронічним запаленням низького ступеня та гіперглікемією [66, 156]. Підвищена концентрація факторів запалення може сприяти зниженню чутливості рецепторів до інсуліну, зрештою призводячи до стійкого підвищення гіперглікемії у вагітних [115].

В нашій роботі було встановлено, що ГД у вагітних супроводжується дисбалансом ендотеліальної системи.

Документовано, що при ГД у вагітних рівні простагландинів депресорної дії значно знижені. Рівень ПГЕ₂ у вагітних з ГД становив $2,60 \pm 0,46$ нг/мл, що було у 2,3 рази достовірно менше за показник здорових жінок ($5,91 \pm 0,37$ нг/мл, $p < 0,001$). Рівень ПГІ₂ у основної групи вагітних складало $57,8 \pm 18,32$ пг/мл, що є достовірно менше за показник здорових жінок ($101,8 \pm 10,3$ пг/мл, $p < 0,05$).

При цьому слід відзначити зростання показників простагландинів вазоконстрикторної дії. Рівень $\text{PGF}_{2\alpha}$ у вагітних основної групи становив $0,90 \pm 0,4$ нг/мл, що було достовірно більше за показник здорових жінок ($0,42 \pm 0,04$ нг/мл, $p < 0,001$). Рівень тромбоксану у вагітних з ГД складав $75,4 \pm 17,2$ пг/мл, що було у 1,6 рази достовірно більше за показник здорових жінок ($46,5 \pm 5,2$ пг/мл, $p < 0,01$). Так, дослідження Wang Y. et al. [180] показало, що пригнічення $\text{PGF}_{2\alpha}$ покращило чутливість до інсуліну та гомеостаз глюкози частково через зниження глюконеогенезу в печінці [180].

Сполуки, що виділяються ендотелієм, такі як ангіотензин II, ендотелін-1, тромбоксан A_2 і простагландин H_2 беруть участь у вазоконстрикції, тоді як оксид азоту, простациклін, брадикінін і гіперполяризуючий фактор беруть участь у вазодилатації, таким чином підтримуючи баланс між вазоконстрикцією та вазодилатацією [120, 72].

Простагландини 2-го ряду, включаючи PGD_2 , PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ і PGI_2 , окрім підтримки балансу між звуженням і розширенням судин, здійснюють складні та взаємопов'язані ефекти в опосередкуванні функції та проліферації β -клітин підшлункової залози, чутливості до інсуліну, накопичення жиру та ліполізу, а також запальних процесів [179].

Нерівномірні і різнонаправлені зміни показників простагландинів різних груп зумовлюють високий дисбаланс у цій системі з помітним переважанням впливу простагландинів вазоконстрикторної дії. У вагітних з ГД співвідношення простагландинів $\text{PGE}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$ складало 0,36, що було у 5 разів вище за показник здорових жінок (0,07, $p < 0,005$). У жінок основної групи співвідношення $\text{TxV}_2/\text{PGI}_2$ становило 1,52, що було у 3 рази вище за показник здорових жінок (0,46, $p < 0,005$).

У жінок основної групи було документовано достовірне превалювання рівня Ет-1, у порівнянні з контролем ($17,2 \pm 5,4$ пг/мл та $8,3 \pm 1,4$ пг/мл, $p < 0,001$).

Рівні NO та L-аргініну вагітних з ГД були достовірно меншими за показники контролю ($2,1 \pm 0,4$ γ /моль та $3,5 \pm 0,5$ γ /моль, $p < 0,01$; $39,2 \pm 6,2$ ммоль/л та $60,4 \pm 2,5$ ммоль/л, $p < 0,001$).

Отже, наявність ГД у вагітних може розглядатись як фактор, що сприяє порушенню функції ендотелію, тобто обумовлює розвиток ендотеліальної дисфункції.

При аналізі показників ендотеліальної функції з урахуванням ступеня тяжкості захворювання відмічена тенденція до зниження в крові хворих концентрації ПГЕ₂ і ПГІ₂ та підвищення ПГF_{2 α} і TxB₂ при ГД класу A2.

Однак, ми виявили, що концентрація простагландинів вазодилаторної дії у крові хворих при будь-якому ступені тяжкості захворювання достовірно нижча, ніж у здорових жінок ($p < 0,05$).

Звертає увагу, що в динаміці вагітності при ГД класу A2 підвищується питома вага простагландинів вазоконстрикторної дії.

Аналіз концентрації ендотеліальних медіаторів виявив, що в міру прогресування тяжкості клінічних проявів ГД відмічалось достовірне збільшення концентрації у плазмі Ет-1 у II половині вагітності при ГД класу A2: $21,3 \pm 3,4$ пг/мл проти $13,9 \pm 4,4$ пг/мл при ГД класу A1 та $8,3 \pm 1,4$ пг/мл у здорових, $p < 0,05$. Серед сполук, які виділяються ендотелієм, NO є найсильнішим фактором релаксації, а Ет-1 – найсильнішим фактором скорочення. Тому обидва вони відіграють важливу роль у підтримці вазодилатації та вазоконстрикції мікросудин [79, 71].

До основного субстрату, необхідного для синтезу оксиду азоту, належить L-аргінін [184, 67, 171, 172, 70]. Доклінічні дослідження показали, що L-аргінін може знижувати рівень глюкози в плазмі, покращуючи толерантність до глюкози [61, 67]. Нами було визначено, що концентрація NO та L-аргініну у вагітних з тяжким перебігом захворювання достовірно нижча, ніж у жінок з легким

ступенем ГД ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що порушення ендотеліальної функції у хворих на ГД залежить від класу захворювання і проявляється збільшенням вазоконстриктору Ет-1 та зменшенням активності вазорелаксуючих субстанцій – оксиду азоту та L-аргініну.

Вважається, що дисбаланс між метаболітами ТхВ2 і ПГІ2, який визначається по їх співвідношенню, передуює клінічним симптомам ПЕ [149]. Результати нашого дослідження показали, що при приєднанні прееклампсії у вагітних, хворих на ГД класу А2, дисбаланс між речовинами пресорних і депресорних груп зростає, що проявляється збільшенням співвідношення ПГF_{2α}/ПГЕ₂ до 0,55 проти 0,28 у хворих без прееклампсії, ТхВ₂/ПГІ₂ до 2,98 проти 0,76, відповідно, та Ет-1/NO до 10,78 проти 7,37.

Враховуючи, що під час вагітності простагландини беруть участь в адаптації системи кровообігу матері до нових умов існування, можна стверджувати, що роль простагландинів, як однієї з периферичних регуляторних судинних систем, у становленні адаптаційних механізмів при прееклампсії у вагітних з ГД суттєво знижена. Недосконалість формування механізмів адаптації та нестійкість їх під час вагітності у хворих на ГД сприяє частому виникненню прееклампсії.

Одержані дані свідчать про те, що прееклампсія та значні метаболічні порушення у вагітних з ГД розвиваються на фоні порушень не тільки в системі простагландинів, а і в ендотеліальній системі, які помітні навіть у хворих з ГД класу А1 (зменшення вмісту медіаторів, які виявляють вазодилаторну та антиагрегантну дію, та збільшення рівнів судинних факторів з вазоконстрикторною та агрегантною дією), і сприяє подальшому поглибленню дисбалансу в цих системах.

У жінок з ГД під час вагітності визначається значний дисбаланс у ендотеліальній системі. Такий результат цілком зрозумілий, оскільки високі рівні

ПГF_{2α}, TxB₂, ET-1 свідчать про підвищення тонуусу артерій, що, в свою чергу, є наслідком дисбалансу в системі нейро-гуморальної регуляції з переважанням вазоконстрикторних чинників. Подібний дисбаланс створює передумови розвитку прееклампсії.

Особливе значення має істотне зниження концентрації простаглініну та NO: прееклампсія зустрічалась у 85,3 % жінок, у яких значення NO менше 3,5 γ/моль і ПГI₂ менше 86,4 пг/мл. А при підвищенні концентрації ET-1 більше 8,2 пг/мл і TxB₂ більше 40,5 пг/мл прееклампсія відмічена у 90,5 % вагітних.

Так, до загальновизнаних контрольованих кількісних параметрів (артеріальний тиск, протеїнурія тощо) можна додати ще чотири: простаглілін, тромбосан, ET-1 і NO.

Діабетична фетопатія, яка, згідно нашим даним, зустрічалась більше ніж у половини вагітних з ГД, значною мірою визначається процесами мікроциркуляції та інтенсивністю фетоплацентарного кровообігу, яка забезпечується за рахунок регуляторної дії медіаторів судинного тонуусу і ендогенних простаглінінів.

З іншого боку, як відомо, відмічається підвищення синтезу оксиду азоту в організмі жінок при фізіологічному перебігу вагітності.

Здатність NO брати участь у підтриманні базального тонуусу судин мікроциркуляторного русла через їх релаксацію, призводить до зниження загального периферичного опору судин та збільшення об'ємного кровообігу, набуває особливо великого значення, коли з'являється додаткове (плацентарне) коло кровообігу і забезпечуються адекватні умови для росту плода.

Оксид азоту є, також, регулятором судинної проникності і сприяє стабілізації реологічних властивостей крові. Судинні медіатори, що здійснюють протилежну дію на тонус і резистентність судин, порушують процеси мікроциркуляції в плаценті, викликають хронічне кисневе голодування плода, яке призводить до серйозних порушень його росту і стану новонародженого.

Метаболічні і нейроендокринні зміни при ГД за принципом зворотного зв'язку можуть знову-таки призвести до мікроциркуляторних розладів, що супроводжується порушеннями процесів транспорту кисню через плаценту і подальшим збільшенням плацентарної недостатності. Очевидно, що зниження концентрації простагландинів, NO, L-аргініну а також підвищення агрегантних властивостей крові та судинного опору за рахунок високих рівнів Ет-1 і тромбоксану призводить до погіршення матково-плацентарної перфузії, що стає безпосередньою причиною гіпоксії плода та асфіксії новонародженого при діабетичній фетопатії.

Функціональну активність фетоплацентарного комплексу ми оцінювали за рівнем плацентарного лактогену, естріолу і прогестерону в крові жінок у 26 - 32 та 37-39 тижнів вагітності.

При аналізі числових параметрів виявилось, що розподіл їх дуже далекий від нормального розподілу. Це пояснюється наявністю достатньо складних взаємозв'язків між параметрами, що вимірюються, тому в основу математичної обробки матеріалу були покладені непараметричні методи математичної статистики.

Як відомо, одну з ключових позицій у гормональних процесах займає ПЛ, секреція якого може сприяти розвитку системної резистентності до інсуліну і згодом бути відповідальною за підвищення рівня глюкози в крові матері для полегшення постачання плода енергетичними субстратами [159, 121]. Як показали результати нашого дослідження, на відміну від ПЛ, концентрація прогестерону на 26-32 тижні у вагітних з ГД є на більш низькому рівні в порівнянні з показниками у здорових жінок. Після 36 тижнів зниження рівню Пр - майже в два рази нижче (за абсолютними значеннями) у порівнянні із здоровими вагітними.

При аналізі індивідуальної динаміки вмісту Пр встановлено, що зниження Пр менше 25 рс, поєднується з симптомами загрози передчасних пологів, а нижче 15 рс популяції є характерним для випадків значного порушення стану плода, що, очевидно, свідчить про тяжкий ступінь функціональної неспроможності плаценти.

Результати аналізу показників плацентарних гормонів (прогестерону і плацентарного лактогену) свідчать, що для вагітних з ГД характерна плацентарна недостатність.

З огляду на те, що в третьому триместрі вагітності плід виробляє приблизно 9/10 попередників Ес, показник вмісту цього гормону в крові і сечі вагітної широко використовується як достовірний тест діагностики стану плода. Цей гормон синтезується з метаболітів холестеролу матері за активної участі наднирників і печінки плода. Ес є стероїдним гормоном, продукція якого при вагітності є домінуючою над іншими естрогенами (естрон, естрадіол). У процесі синтезу Ес кора наднирників, печінка плода і плацента утворюють єдину фетоплацентарну одиницю.

Продукція Ес у вагітних із ГД в 26-32 тижні вагітності практично відповідає показникам у здорових жінок – 52,1 (27,0-75,0 перцентильному рівню). У останні тижні вагітності відбувається зниження концентрації Ес у вагітних з ГД до рівня 35,5 рс, проте воно не має достовірного значення.

Враховуючи значний вплив прееклампсії на стан фетоплацентарного комплексу, нами було проаналізовано динаміку основних гормональних показників з урахуванням появи цього ускладнення.

Ми встановили, що у 77,7 % вагітних на початку розвитку прееклампсії відзначається зниження рівня ПЛ, особливо суттєве при тяжкій формі цього ускладнення (більш ніж на 25 рс), що вказує на виражені ознаки дезадаптації. Надалі відмічено стабільне зростання рівня ПЛ, сполучене з приєднанням ознак

діабетичної фетопатії, що підтверджено даними УЗД. Відзначена тенденція до помірного зниження вмісту Ес при прееклампсії, що свідчить про несприятливі зміни в системі мати-плацента-плід. Рівні Пр у вагітних з прееклампсією і без неї суттєво не відрізняються ($p > 0,05$).

Високу інформативність має сумарна оцінка показників функції ФПК як прояв адаптаційної реакції плода. Виходячи з цього, ми зупинилися на системному підході та розглядали комплекс показників функції ФПК, як кількісне і якісне уявлення про стан фетоплацентарної системи. Для цього проводилась серія досліджень за всіма гормонами у однієї й тієї ж вагітної, що дозволяє визначити індивідуальний "адаптаційний коридор" ФПК, обмежений найвищими і найнижчими ("маргінальними") перцентильними значеннями показників.

Доведено, що практично у усіх вагітних частина показників має значення вище 75 рс, частина залишається в межах нормативного "адаптаційного коридору" (від 25 до 75 рс). Нерідко виявляються і показники нижче 25 рс одночасно як з високими, так і з нормальними в одному дослідженні крові. Верхні перцентильні значення показника більше вказують на елементи формування компенсаторної гіперфункції деяких складових ФПК як системи, нижні ж свідчать про рівень виснаження або первинну недостатність найслабшої ланки складових ФПК. Інформативною вважається і оцінка розкиду між "маргінальними" значеннями, збільшення якого більше умовного нормативного "адаптаційного коридору" (75рс-25рс-50рс) також може вказувати на нестабільність адаптаційних механізмів ФПК.

Нами встановлено, що у 67,5 % вагітних, які страждають на тяжкий ГД 2 типу, з появою клінічних ознак прееклампсії відмічається наростання ознак порушення адаптації, що пов'язано з негативним впливом прееклампсії на систему мати-плацента-плід. У 32,5 % жінок наростання ознак порушення

адаптації не відмічається, проте зберігається нестабільність цієї системи, що проявляється збільшенням розкиду «маргінальних» показників ФПК у 1,5 рази в порівнянні з нормативними, тобто на 75 рс і більше.

Таким чином, у вагітних з ГД відмічено порушення гормональної функції ФПК, що проявляються змінами як плодових (естріол), так і плацентарних фракцій (плацентарній лактоген, прогестерон). Виявлені гормональні зміни відіграють значну роль у виникненні ускладнень вагітності у цієї категорії пацієнток.

Для прогнозування розвитку ГД, зважаючи на результати проведеного дослідження, зокрема визначення найбільш чутливого та специфічного показника, було розроблено модель мультиноміальної логістичної регресії.

У нашому випадку модель прогнозує ймовірність розвитку гестаційного діабету типу А1 ($Y=1$) або А2 ($Y=2$) на основі низки показників.

Для кожного можливого результату Y модель визначає ймовірності належності до однієї з категорій ($Y=1$ або $Y=2$), у порівнянні з базовою категорією ($Y=0$, відсутність гестаційного діабету).

Модель з урахуванням співвідношення показників Ет-1/НО:

Ймовірність розвитку гестаційного діабету типу А1:

$$\log\left(\frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)}\right) = -12.82 + 3.42 \times X_1 + 3.34 \times X_2 + 2.09 \times X_3$$

Ймовірність розвитку гестаційного діабету типу А2:

$$\log\left(\frac{P(Y = 2)}{P(Y = 0)}\right) = -18.92 + 3.96 \times X_1 + 4.55 \times X_2 + 2.60 \times X_3$$

- X_1 — значення показника співвідношення Ет-1/НО;
- X_2 — наявність надлишкової маси тіла чи ожиріння;
- X_3 — обтяжена спадковість щодо цукрового діабету;

Модель з урахуванням співвідношення показників ПГF_{2α}/ПГЕ₂:
Ймовірність розвитку гестаційного діабету типу A1:

$$\log\left(\frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)}\right) = -6.41 + 48.18 \times X_1 + 1.85 \times X_2 + 1.71 \times X_3$$

Ймовірність розвитку гестаційного діабету типу A2:

$$\log\left(\frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)}\right) = -10.31 + 56.92 \times X_1 + 2.19 \times X_2 + 2.14 \times X_3$$

- X₁ — значення показника співвідношення ПГF_{2α}/ПГЕ₂;
- X₂ — обтяжена спадковість щодо цукрового діабету;
- X₃ — Надмірне збільшення маси тіла в I-II триместрах вагітності;

Виключення змінних, таких як гіпертонічна хвороба, було необхідним для створення більш точної, компактної та практично орієнтованої моделі. Це дозволяє фокусуватися на ключових факторах ризику, що мають статистично значущий вплив, зберігаючи при цьому високу прогностичну здатність моделі. Виключення показників із низькою прогностичною цінністю дозволяє створити модель, яка є більш компактною, зрозумілою та легкою для використання в клінічній практиці.

Дані моделі дозволяють не лише класифікувати пацієнтів за станами, але й оцінити точні ймовірності настання гестаційного діабету типу A1 чи A2, використовуючі різні клінічні показники.

Це допомагає приймати обґрунтовані рішення в медичній практиці, зокрема щодо ранньої діагностики та профілактики ускладнень.

ВИСНОВКИ:

1. Ускладнення вагітності і пологів мали 92,5% хворих на ГД класу А2, коли обстежені з ГД класу А1 – 72,0% ($p<0,05$). Діабетична фетопатія, багатоводдя, дистрес плода мали місце серед жінок із ГД класу А2 у 60,0%, 47,5% та 72,5% випадків, відповідно, ніж в обстежених із ГД класу А1 (18,0%, 16,0%, 34,0%, відповідно $p<0,05$). Плацентарна дисфункція діагностувалась частіше у 2,7 рази у вагітних із ГД класу А2 ($p<0,05$). У жінок із ГД класу А2 виявлено більшу в 4,8 рази частоту надлишкової маси тіла й ожиріння, обтяжену спадковість в 3,3 рази та надмірне збільшення маси тіла в I-II триместрах вагітності у 5,8 рази ($p<0,05$).
2. Великий плід у 2,5 рази частіше мали жінки із ГД класу А2, ніж вагітні із ГД класу А1 ($p<0,05$). У хворих на ГД класу А1 розродження шляхом операції КР кесарів проведено у 2,3 рази, порівняно із вагітними із ГД класу А2 ($p<0,05$). У малюків матерів із ГД класу А2 діабетична фетопатія спостерігалась у 3,4 рази частіше, ніж у немовлят жінок із ГД класу А1 ($p<0,01$). Неврологічні порушення у новонароджених у матерів із ГД класу А1 мали місце в 1,4 разів частіше, ніж у немовлят матерів із ГД класу А2 ($p>0,05$), гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи у 2,8 разів частіше ($p<0,05$).
3. Виявлено у новонароджених від матерів з ГД збільшення розміру заднього рогу бокового шлуночка, у порівнянні з показником контролю ($p<0,05$). Ширина судинного сплетіння на рівні тіла бокового шлуночка у новонароджених в основній групі була у 2 рази більше показника контролю ($p<0,05$). У 16,5% дітей відмічено ознаки набряку структур головного мозку з порушенням церебральної гемодинаміки, у 18,7% - розвиток внутрішньошлуночкових крововиливів 1 ст.

4. У вагітних з ГД рівні простагландинів депресорної дії знижені у 2,3 рази ($p < 0,001$), рівень ППІ₂ у - у 1,8 рази ($p < 0,05$). Рівень ПГF_{2 α} перевищував показник здорових жінок у 2,1 рази ($p < 0,001$), рівень ТхВ₂ - у 1,6 рази ($p < 0,01$). У вагітних з ГД співвідношення простагландинів F_{2 α} /E₂ було більшим у 4 рази за показник здорових жінок ($p < 0,005$), а співвідношення ТхВ₂/ППІ₂ - більше ніж у 3 рази вище за показник здорових жінок ($p < 0,005$).
5. Встановлено превалювання рівня Ет-1 в 2 рази, у порівнянні з контролем ($p < 0,001$). Рівні NO та L-аргініну вагітних з ГД були у 1,7 та 1,5 разів менше показників контролю ($p < 0,01$). Рівень концентрації ПГЕ_{2 α} у жінок із ГД класу А2 був вищим в 1,5 разів за показник вагітних при ГД класу А1 ($p < 0,001$). Прееклампсію було діагностовано у 85,3 % жінок, у яких значення NO менше 3,5 μ /моль і ППІ₂ менше 86,4 пг/мл. При підвищенні концентрації Ет-1 більше 8,2 пг/мл і ТхВ₂ більше 40,5 пг/мл прееклампсія відмічена у 90,5 % вагітних.
6. Встановлено, що у 77,7 % вагітних на початку розвитку прееклампсії відзначається зниження рівня ПЛ, особливо суттєве при тяжкій формі (більш ніж на 25 рс). Відмічено стабільне зростання рівня ПЛ, сполучене з приєднанням ознак діабетичної фетопатії. У 67,5 % вагітних, що страждають на тяжкий ГД 2 типу, з появою клінічних ознак прееклампсії відмічається наростання ознак порушення адаптації. У 32,5 % жінок наростання ознак порушення адаптації не відмічається, проте зберігається нестабільність цієї системи, що проявляється збільшенням розкиду «маргінальних» показників ФПК у 1,5 рази в порівнянні з нормативними.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ:

На етапі прегравідарної підготовки жінкам із групи ризику рекомендовано нормалізувати ліпідний профіль, артеріальний тиск та зменшити прояви інсулінорезистентності. Одним із ключових завдань є зниження маси тіла на 5–10% за шість місяців. У разі лютеїнової недостатності доцільним є використання мікронізованого прогестерону вагінально (з 16 по 25 день циклу протягом 4–6 місяців).

До 12 тижня вагітності слід дотримуватися низькокалорійного харчування, а у другому триместрі — включити розвантажувальні дні та підтримувати оптимальний питний режим (30–35 мл/кг маси тіла, при ожирінні — 35–40 мл/кг). Важливу роль відіграє гімнастика, психоемоційна стабільність, а також помірна фізична активність за умови контрольованого артеріального тиску. Його необхідно відстежувати протягом усієї вагітності, а за показаннями — застосовувати антигіпертензивну терапію.

Рекомендується обстеження вагітних жінок із застосуванням двох калькуляторів, розроблених на основі мультиноміальної логістичної регресії. Вони дозволяють комплексно аналізувати різні фактори для оцінки ризику розвитку гестаційного діабету типу A1 або A2 у здорових жінок. Ці моделі не лише розподіляють пацієнток за категоріями, а й допомагають розрахувати індивідуальну ймовірність виникнення гестаційного діабету з урахуванням клінічних показників.

Модель для прогнозування гестаційного діабету ґрунтується на комплексній оцінці ключових параметрів: показників маси тіла, генетичної схильності та

рівнів біомаркерів (Ет-1, NO, ПГФ2 α , ПГЕ2). Такий підхід дозволяє виявити тонкі субклінічні зміни в організмі жінки, що можуть свідчити про підвищений ризик розвитку ГД.

Зазначені калькулятори доступні за наступними посиланнями:

<https://docs.google.com/spreadsheets/d/1SEG1Dn6kC3IIdgvfK4bM5F5jH4AujBgJ/edit?usp=sharing&ouid=105016323787878844021&rtpof=true&sd=true>

та

https://docs.google.com/spreadsheets/d/12kzWgsf12vKhp45Sz8E5C2kFYIHn4K8l/edit?usp=drive_link&ouid=105016323787878844021&rtpof=true&sd=true

Якщо при дослідженні виявлено відхилення у рівнях вказаних біомаркерів, навіть за відсутності типових ознак гестаційного діабету, це слід трактувати як сигнал для негайного реагування. У такому випадку рекомендовано запровадити індивідуальний алгоритм ведення вагітності, який включатиме регулярний моніторинг стану здоров'я та профілактичні заходи для своєчасного виявлення і запобігання можливим ускладненням.

У декількох київських пологових будинках цей підхід уже знайшов своє практичне застосування — калькулятори активно використовуються в повсякденній роботі. Отриманий досвід демонструє їхню дієвість і свідчить про можливість подальшого розширення методу в інших медичних установах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко ТВ, Макаренко МВ, Говсєєв ДО. Сучасні методи діагностики та корекції гестаційного цукрового діабету у вагітних. *Health Of Woman*. 2016.3(109):10-14.
2. Авраменко ТВ, Мелліна ІМ, Бикова ЛМ. Гестаційний діабет: надання медичної допомоги під час вагітності: методичні рекомендації для акушерів-гінекологів, сімейних лікарів, терапевтів та ендокринологів. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2019;6 (127):5-13.
3. Гончаренко НІ. Особливості стану мікроциркуляції та ендотеліальної функції мікросудин у вагітних із гестаційним діабетом. *Perinatologiya i Pediatriya*.2015;4(64):15-18.
4. Дністрянська АП, Мусієнко ОС, Яремчук ЛВ. Порівняльна характеристика стану фетоплацентарного комплексу у жінок з цукровим діабетом 1 типу та у вагітних з гестаційним діабетом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*". 2019;23(4):652-658.
5. Журавльова ЛВ, Сокольнікова НВ, Рогачова ТА. Молекулярні механізми інсулінорезистентності при нормальній вагітності та гестаційному діабеті. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2021;1:22-30.
6. Каріна Д, Лахно О. Сучасний погляд на проблему гестаційного цукрового діабету. *Grail of Science*. 2023;25:511-513.
7. Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ, Кондратова ІЮ, Сафонов РА, Овчаренко ОБ, Пасієшвілі НМ. Особливості ендотеліальних факторів у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. *Проблеми ендокринної патології*. 2020;73(3):47-53.

8. Леміш НЮ, Бобик ЮЮ, Міцода РМ. Стан новонароджених та перебіг раннього неонатального періоду у дітей, народжених від матерів із гестаційним цукровим діабетом. *Health Of Woman*. 2015;8(104):165-167
9. Леміш НЮ. Фетоплацентарний комплекс і «великі акушерські синдроми». *Український журнал Здоров'я жінки*. 2022;6(163):26-31
10. Леміш НЮ. Стан плацентарної системи в жінок із гестаційним діабетом. *Україна. Здоров'я нації*. 2016;1-2(37-38):127-131.
11. Леміш НЮ., Бобик ЮЮ. Екстрагенітальні захворювання у жінок із гестаційним діабетом. *Буковинський медичний вісник*. 2016;20(2):70-73.
12. Леміш НЮ, Бобик ЮЮ. Прогнозування ймовірності розвитку гестаційного діабету. *Україна. Здоров'я нації*. 2019;1(54):140-144.
13. Лук'янова ІС, Медведенко ГФ, Жадан ОД, Авраменко ТВ, Головченко ОВ. Гемодинамічні предиктори перинатальних ускладнень у вагітних із гестаційним діабетом (за даними ультразвукових досліджень). *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2016;1:34-38.
14. Макаренко МВ, Говсєєв ДО, Гулам ЯМ, Мартинова ЛІ, Протас РВ. Вплив цукрового діабету на перебіг вагітності, розродження та перинатальну смертність. *Health Of Woman*. 2016;1(107):40-44.
15. Мелліна ІМ, Авраменко ТВ, Владимиров ОА, Владимирова НІ. Фактори ризику розвитку гестаційного діабету. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2016;2:5-10
16. Мороз ТВ, Цисар ЮВ. Гестаційний цукровий діабет: ризики, наслідки та лікування (сучасний огляд літератури). *The 2 nd International scientific and practical conference "Global science: prospects and innovations"*(October 5-7, 2023) Cognum Publishing House, Liverpool, United Kingdom. 2023;2023:160.
17. Похилько ВІ, Чернявська ЮІ, Цвіренко СМ. Вплив порушень вуглеводного обміну у матерів з метаболічним синдромом на глікемічний профіль у

- новонароджених дітей. Організаційні та нормативно-правові аспекти діяльності системи громадського здоров'я в Україні в мирний час та під час війни : колективна монографія ; за заг. ред. проф. Ждана В. М. та проф. Голованової І. А. Полтава, 2022:101-107.
18. Тарасенко КВ, Ліхачов ВК, Громова АМ, Тарановська ОО. Патогенетичне значення інсулінорезистентності та ендотеліальної дисфункції у розвитку ускладнень вагітності у жінок з ожирінням та прееклампсією. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;2(30):108-114.
 19. Теренда НО, Подільська ТІ, Котяш НО, Денефіль ОВ, Теренда НО. Фактори ризику та профілактика гестаційного цукрового діабету //Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022;3:68-74.
 20. Тішков О. Патогенез, клініка та методика терапії ускладнень гестаційного цукрового діабету. SWorldJournal. 2022;1(13-01):81-89.
 21. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2022;3(91):6-14.
 22. Шелестова ЛП, Ушуллу ЛФ. Гестаційні ускладнення у жінок із метаболічним синдромом: патогенез, діагностика та профілактика (огляд літератури). Український журнал Здоров'я жінки. 2021;1(157):33-38.
 23. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія. 2015. 43с.
 24. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstetrics and gynecology. 2019;133(1):1.
 25. Adekomi AD, Moodley J, Naicker T. Neuropathological complications associated with hypertensive disorders of pregnancy. Hypertens Pregnancy. 2019;38(3):171-175.

26. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA*. 2019;321(18):1811-1819.
27. Al-Ofi E, Alrafiah A, Maidi S, Almaghrabi S, Hakami N. Altered Expression of Angiogenic Biomarkers in Pregnancy Associated with Gestational Diabetes. *Int. J. Gen. Med.* 2021;14:3367-3375.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics and the Society for Maternal-FetalMedicin. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):e97-e109.
29. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes care.* 2022;45(1): S17–S38.
30. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Front Physiol.* 2018;9:973.
31. Arya S, Ye C, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B, Retnakaran R. Asymmetric dimethylarginine and arginine metabolites in women with and without a history of gestational diabetes. *J Diabetes Complications* 2017;31(6):964-970.
32. Aubry EM, Raio L, Oelhafen S. Effect of the IADPSG screening strategy for gestational diabetes on perinatal outcomes in Switzerland. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021;175:108830.
33. Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, German M.S. β -cell adaptation in pregnancy. *Diabetes Obes. Metab.* 2016;18(1):63-70.
34. Bahadoran Z, Mirmiran P, Ghasemi A. Role of nitric oxide in insulin secretion and glucose metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(2):118-30.
35. Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, Piltonen T, Silagy M, Arora C, et al. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear

- to be independent of obesity-A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2019;20(5):659-674.
36. Bajaj HS, Ye C, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B, Retnakaran R. Biomarkers of vascular injury and endothelial dysfunction after recent glucose intolerance in pregnancy. *Diab Vasc Dis Res* 2018;15(5):449-457.
 37. Banecki KMRM, Dora KA. Endothelin-1 in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11295.
 38. Banerjee RR, Cyphert HA, Walker EM, Chakravarthy H, Peiris H, Gu X, et al. Gestational diabetes mellitus from inactivation of prolactin receptor and MafB in islet β -cells. *Diabetes*. 2016;65:2331-2341.
 39. Banhos Danneskiold-Samsøe N, Sonne SB, Larsen JM, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 in adipocytes reduces fat accumulation in inguinal white adipose tissue and hepatic steatosis in high-fat fed mice. *Sci Rep*. 2019;9(1):8979.
 40. Banker M, Puttabyatappa M, O'Day P, Goodrich JM, Kelley AS, Domino SE, et al. Association of Maternal-Neonatal Steroids With Early Pregnancy Endocrine Disrupting Chemicals and Pregnancy Outcomes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021.106(3):665-687.
 41. Bao W, Bowers K, Tobias DK, Olsen SF, Chavarro J, Vaag A, et al. Prepregnancy low-carbohydrate dietary pattern and risk of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2014;99:1378-1384.
 42. Barberoglu Z. Pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *EMJ Diabetes*. 2019;7:97-106.
 43. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanism of insulin resistance in normal pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(2):112-119.

44. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753.
45. Baz B, Riverline JP, Gautier JF. Endocrinology of pregnancy: Gestational Diabetes Mellitus: Definition, aetiological and clinical aspects. *Eur. J. Endocrinol*. 2016;174:R43-R51.
46. Benhalima K., Hanssens M., Devlieger R., Verhaeghe J., Mathieu C. Analysis of pregnancy outcomes using the new IADPSG recommendation compared with the Carpenter and Coustan criteria in an area with a low prevalence of gestational diabetes. *Int. J. Endocrinol*. 2013;2013:248121.
47. Bianchi C, Pelle CD, Gennaro GD, Aragona M, Cela V, Delprato S, Bertolotto A. 1392-P: Assisted Reproduction Technology Treatment and Risk of Gestational Diabetes. *Diabetes*. 2020;69(1):1392-P.
48. Bowers K, Tobias DK, Yeung E, Hu FB, Zhang C. A prospective study of prepregnancy dietary fat intake and risk of gestational diabetes. *Am. J. Clin. Nutr*. 2012;95:446-453.
49. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy hypertension*. 2018;13:291-310.
50. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational Diabetes Mellitus: Risks and Management during and after Pregnancy. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2012;8:639–649.
51. Caliskan M, Turan Y, Caliskan Z, Gullu H, Ciftci FC, Avci E, et al. Previous gestational diabetes history is associated with impaired coronary flow reserve. *Ann Med*. 2015;47(7):615-623.

52. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet. Med.* 2014;31:273-281.
53. Chen C, Xu X, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLoS ONE.* 2018;13:e0202183.
54. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: An updated overview. *J. Endocrinol. Investig.* 2017;40:899-909.
55. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):144-151.
56. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet. Gynecol.* 2018;131:e49-e64.
57. Corcoran MS, Achamallah N, O’Loughlin J, Stafford P, Dicker P, Malone DF, Breathnach F. First trimester serum biomarkers to predict gestational diabetes in a high-risk cohort: Striving for clinically useful thresholds. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;222:7-12.
58. Cui MX, Yan M. Research progress in inflammatory factors of early prediction for gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med.* 2016;25(06):571-574.
59. Díaz-Pérez FI, Hiden U, Gauster M, Lang I, Konya V, Heinemann A, et al. Post-transcriptional down regulation of ICAM-1 in feto-placental endothelium in GDM. *Cell Adh Migr.* 2016;10(1-2):18-27.
60. Donadel G, Pastore D, Della-Morte D, Capuani B, Lombardo MF, Pacifici F, et al. FGF-2b and h-PL transform duct and non-endocrine human pancreatic cells into endocrine insulin secreting cells by modulating differentiating genes. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:2234.
61. Dubey H, Dubey A, Gulati K, Ray A. Protective effects of L-arginine on cognitive deficits and biochemical parameters in an experimental model of type-2 diabetes mellitus induced Alzheimer's disease in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2022;73(1).

62. Durnwald CP, Downes K, Leite R, Elovitz M, Parry S. Predicting persistent impaired glucose tolerance in patients with gestational diabetes: The role of high sensitivity CRP and adiponectin. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(2):10.1002/dmrr.2958.
63. Eades CE, Cameron DM, Evans JMM. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;129:173-181.
64. Egan AM, Vellinga A, Harreiter J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, et al. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. *Diabetologia.* 2017:1-9.
65. El-Sayed AAF. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(5):593-598.
66. Fato BR, Beard S, Binder NK, Pritchard N, Kaitu'u-Lino TJ, de Alwis N, Hannan NJ. The Regulation of Endothelin-1 in Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes: Uncovering the Vascular Effects of Insulin. *Biomedicines.* 2023;11(10):2660.
67. Forzano I, Avvisato R, Varzideh F, Jankauskas SS, Cioppa A, Mone P, et al. L-Arginine in diabetes: clinical and preclinical evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):89.
68. Gajera D, Trivedi V, Thaker P, Rathod M, Dharamsi A. Detailed Review on Gestational Diabetes Mellitus with Emphasis on Pathophysiology, Epidemiology, Related Risk Factors, and its Subsequent Conversion to Type 2 Diabetes Mellitus. *Horm Metab Res.* 2023;55(5):295-303.
69. Gambardella J, Fiordelisi A, Spigno L, Boldrini L, Lungonelli G, Di Vaia E, et al. Effects of Chronic Supplementation of L-Arginine on Physical Fitness in Water Polo Players. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6684568.

70. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines*. 2020;8(8):277.
71. Gao YH, Liu JZ, Wang RS, Zhang NP. Research progress on the relationship between vascular endothelial cell function and diabetes mellitus. *J Shanxi Datong Univ*. 2020;36(04):50-54.
72. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):50.
73. Göbl CS, Bozkurt L, Yarragudi R, Prikoszovich T, Tura A, Pacini G, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction in relation to impaired carbohydrate metabolism following pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:138.
74. Goel A, Maski MR, Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S, et al. Epidemiology and Mechanisms of De Novo and Persistent Hypertension in the Postpartum Period. *Circulation*. 2015;132(18):1726-1733.
75. Guo X, Xing Y, Jin W. Role of ADMA in the pathogenesis of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1183586.
76. HAPO Study Cooperative Research Group Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Association with maternal body mass index. *BJOG*. 2010;117:575-584.
77. Harreiter J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, Adelantado JM, Devlieger R, et al. IADPSG and WHO 2013 gestational diabetes mellitus criteria identify obese women with marked insulin resistance in early pregnancy. *Diabetes Care*. 2016;39(7):e90-2.
78. He J, Hu K, Xing C, Wang B, Zeng T, Wang H. Puerperium experience and lifestyle in women with gestational diabetes mellitus and overweight/obesity in China: A qualitative study. *Front Psychol*. 2023;14:1043319.

79. He Y, Wu N. Research Progress on Gestational Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction Markers. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:983-990.
80. Hill DJ. Placental control of metabolic adaptations in the mother for an optimal pregnancy outcome. What goes wrong in gestational diabetes? *Placenta.* 2018;69:162-168.
81. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL, Van Marter J. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:895-904.
82. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2015;131(3):S173-S211.
83. Honnorat D, Disse E, Millot L, Mathiotte E, Claret M, Charrié A, et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes Metab.* 2015;41:393-400.
84. Hu S, Han M, Rezaei A, Li D, Wu G, Ma X. L-Arginine modulates glucose and lipid metabolism in obesity and diabetes. *Curr Protein Pept Sci.* 2017;18(6):599-608.
85. Hufnagel A, Dearden L, Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Programming of cardiometabolic health: the role of maternal and fetal hyperinsulinaemia. *The Journal of endocrinology.* 2022;253(2):R47-R63.
86. Hynynen MM, Khalil RA. The vascular endothelin system in hypertension--recent patents and discoveries. *Recent. Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* 2006;1:95-108.
87. Ikenasio-Thorpe BA, Breier BH, Vickers MH, Fraser M. Prenatal influences on susceptibility to diet-induced obesity are mediated by altered neuroendocrine gene expression. *J. Endocrinol.* 2007;193:31-37.

88. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita N, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1690-1702.
89. Jayawardane A, Patabendige M, Samaranayake D, Boteju M, Dahanayake S, Perera R, et al. Hyperglycemia in pregnancy among South Asian women: A single tertiary care center experience from Colombo, Sri Lanka. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;145:138-145.
90. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):386-397.
91. Jin Y, Vakili H, Yan Liu S, Menticoglou S, Bock ME, Cattini PA. Chromosomal architecture and placental expression of the human growth hormone gene family are targeted by pre-pregnancy maternal obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2018;315:435-445.
92. Jin ZW, Huang HM. Changes in plasma asymmetric dimethylarginine level in patients with gestational diabetes mellitus and its correlation with plasma NO and NOS levels. *Shandong Med J* 2018;58(03):56-58
93. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, Prikozovich T, Steiner H, Shnawa N, et al. The impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in central European women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1689-1695.
94. Kautzky-Willer A, Winhofer Y, Kiss H, Falcone V, Berger A, Lechleitner M, et al. Gestationsdiabetes (GDM) (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135(1):115-128.
95. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes.* 2015;6(6):850-867.

96. Khosrowbeygi A, Rezvanfar MR, Ahmadvand H. Tumor necrosis factor- α , adiponectin and their ratio in gestational diabetes mellitus. *Casp. J. Intern. Med.* 2018;9:71-79.
97. Kim F, Pham M, Maloney E, Rizzo NO, Morton GJ, Wisse BE, et al. Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1982-1988.
98. Kim SY, Hong SY, Kim Y, Kwon DY, Park H, Sung JH, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and the risk for gestational diabetes mellitus in women with twin pregnancy in South Korea. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(5):863-868.
99. Kondracki AJ, Valente MJ, Ibrahimou B, Bursac Z. Risk of large for gestational age births at early, full and late term in relation to pre-pregnancy body mass index: Mediation by gestational diabetes status. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2022;36:566-576.
100. Koning SH, van Zanden JJ, Hoogenberg K, Lutgers HL, Klomp AW, Korteweg FJ, et al. New diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus and their impact on the number of diagnoses and pregnancy outcomes. *Diabetologia.* 2018;61(4):800-809.
101. Kornacki J, Gutaj P, Kalantarova A, Sibiak R, Jankowski M, Wender-Ozegowska E. Endothelial Dysfunction in Pregnancy Complications. *Biomedicines.* 2021;9(12):1756.
102. Kostov K. The Causal Relationship between Endothelin-1 and Hypertension: Focusing on Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, Vascular Remodeling, and Blood Pressure Regulation. *Life (Basel).* 2021;11(9):986.

103. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2015;63:41-52.
104. Kul Ş, Güvenç TS, Baycan ÖF, et al. Combined past preeclampsia and gestational diabetes is associated with a very high frequency of coronary microvascular dysfunction. *Microvasc Res.* 2021;134:104104.
105. Kumar AdLA, Corcoy R. Autoimmunity in Gestational Diabetes A Decade after the HAPO Study. *Front. Diabetes.* 2020;28:234-242.
106. Kwon H, Jung YJ, Lee Y, Son GH, Kim HO, Maeng YS, Kwon JY. Impaired Angiogenic Function of Fetal Endothelial Progenitor Cells via PCDH10 in Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22):16082.
107. Lan Q, Zhou Y, Zhang J, Qi L, Dong Y, Zhou H, Li Y. Vascular endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Steroids.* 2022;184:108993.
108. Lappas M. Markers of endothelial cell dysfunction are increased in human omental adipose tissue from women with pre-existing maternal obesity and gestational diabetes. *Metabolism* 2014;63(6):860-73.
109. Lee J, Ouh YT, Ahn KH, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ, Cho GJ. Preeclampsia: A risk factor for gestational diabetes mellitus in subsequent pregnancy. *PLoS One.* 2017;12(5):e0178150.
110. Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, Yee A, Hoo FK, Chia YC, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18:494.
111. Lee WL, Lee FK, Wang PH. Pre-pregnancy body mass index is a determined risk factor for the development of gestational diabetes, regardless of singleton or twin pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(1):1-2.
112. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(24):9573.

113. Lenke L, Martínez de la Escalera G, Clapp C, Bertsch T, Triebel J. A Dysregulation of the Prolactin/Vasoinhibin Axis Appears to Contribute to Preeclampsia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:893.
114. Lenoir-Wijnkoop I, Van Der Beek EM, Garssen J, Nuijten MJC, Uauy RD. Health economic modeling to assess short-term costs of maternal overweight, gestational diabetes, and related macrosomia – A pilot evaluation. *Front. Pharmacol*. 2015;6:103.
115. Li HB, Ling M, Zhou SR. Relationship between inflammatory factors and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus. *Chin Community Doctors*. 2020;36(33):126-127.
116. Li Y, Ren X, He L, Li J, Zhang S, Chen W. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108044.
117. Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest* 2013;123(2):540-1.
118. Lorenzo-Almoros A, Hang T, Peiro C, Soriano-Guillen L, Egido J, Tunon J, Lorenzo O. Predictive and diagnostic biomarkers for gestational diabetes and its associated metabolic and cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Diabetol*. 2019;18:140.
119. Malik A, Jee B, Gupta SK. Preeclampsia: Disease biology and burden, its management strategies with reference to India. *Pregnancy Hypertens*. 2019;15:23-31.
120. Mallick R, Duttaroy AK. Modulation of endothelium function by fatty acids. *Mol Cell Biochem*. 2022;477(1):15-38.
121. Markl-Hahn H, Neugebauer L, Lenke L, Ecker S, Merz T, McCook O, et al. Human Placental Tissue Contains A Placental Lactogen-Derived Vasoinhibin. *J Endocr Soc*. 2022;6(4):bvac029.

122. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019;5:47.
123. Miller C, Lim E. The risk of diabetes after giving birth to a macrosomic infant: Data from the NHANES cohort. *Matern. Health Neonatol. Perinatol*. 2021;7:12.
124. Misra S, Das NK. Neonatal outcome in early and late gestational diabetes mellitus. *J Nepal Paediatr Soc*. 2017;37(1):41-44.
125. Mistry SK, Das Gupta R, Alam S, Kaur K, Shamim AA, Puthussery S. Gestational diabetes mellitus (GDM) and adverse pregnancy outcome in South Asia: A systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(4):e00285.
126. Modzelewski R, Stefanowicz-Rutkowska MM, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz EM. Gestational Diabetes Mellitus-Recent Literature Review. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(19):5736.
127. Mordwinkin NM, Ouzounian JG, Yedigarova L, Montoro MN, Louie SG, Rodgers KE. Alteration of endothelial function markers in women with gestational diabetes and their fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(5):507-12.
128. Morris SM Jr. Arginine metabolism revisited. *J Nutr*. 2016;146(12):2579S-86.
129. Musa E, Salazar-Petres E, Arowolo A, Levitt N, Matjila M, Sferruzzi-Perri AN. Obesity and gestational diabetes independently and collectively induce specific effects on placental structure, inflammation and endocrine function in a cohort of South African women. *J Physiol*. 2023;601(7):1287-1306.
130. Neven ACH, Mousa A, Boyle JA, Teede HJ. Endocrine and metabolic interactions in healthy pregnancies and hyperinsulinemic pregnancies affected by polycystic ovary syndrome, diabetes and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:993619.
131. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2011;18:409-416.

132. Ngala RA, Fondjo LA, Gmagna P, Gharthey FN, Awe MA. Placental peptides metabolism and maternal factors as predictors of risk of gestational diabetes in pregnant women. A case-control study. PLoS ONE. 2017;12:e0181613.
133. Nilsson PM, Viigimaa M, Giwercman A, Cifkova R. Hypertension and Reproduction. Curr Hypertens Rep. 2020;22(4):29.
134. Nunes JS, Ladeiras R, Machado L, Coelho D, Duarte C, Furtado JM. The Influence of Preeclampsia, Advanced Maternal Age and Maternal Obesity in Neonatal Outcomes Among Women with Gestational Diabetes. A influência da pré-eclâmpsia, idade materna avançada e obesidade materna em desfechos neonatais entre mulheres com diabetes gestacional. Rev Bras Ginecol Obstet. 2020;42(10):607-613.
135. Pace R, Brazeau AS, Meltzer S, Rahme E, Dasgupta K. Conjoint Associations of Gestational Diabetes and Hypertension With Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease in Parents: A Retrospective Cohort Study. Am J Epidemiol 2017;186(10):1115-1124.
136. Pankiewicz K, Fijałkowska A, Issat T, Maciejewski TM. Insight into the Key Points of Preeclampsia Pathophysiology: Uterine Artery Remodeling and the Role of MicroRNAs. Int J Mol Sci. 2021;22(6):3132.
137. Pankiewicz K, Szczerba E, Fijałkowska A, Sierdziński J, Issat T, Maciejewski TM. The Impact of Coexisting Gestational Diabetes Mellitus on the Course of Preeclampsia. J Clin Med. 2022;11(21):6390.
138. Pankiewicz K, Szczerba E, Maciejewski T, Fijałkowska A. Non-Obstetric Complications in Preeclampsia. Menopause Rev. 2019;18:99-109.
139. Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymó J, Guadix P, Dueñas JL, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. J. Cell. Mol. Med. 2018;22:716-727.

140. Perkovic-Kepeci S, Cirkovic A, Milic N, Dugalic S, Stanisavljevic D, Milincic M, et al. Doppler Indices of the Uterine, Umbilical and Fetal Middle Cerebral Artery in Diabetic versus Non-Diabetic Pregnancy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(8):1502.
141. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1102-1113.
142. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275-289.
143. Planas A, Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Advanced Glycations End Products in the Skin as Biomarkers of Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6234.
144. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342.
145. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;146(3):390-391.
146. Portha B, Chavey A, Movassat J. Early-Life Origins of Type 2 Diabetes: Fetal Programming of the Beta-Cell Mass. *Exp. Diabetes Res*. 2011;2011
147. Qiao L, Saget S, Lu C, Hay WW Jr, Karsenty G, Shao J. Adiponectin Promotes Maternal β -Cell Expansion Through Placental Lactogen Expression. *Diabetes*. 2021;70(1):132-142.
148. Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet. Gynecol*. 2004;103:519-525.

149. Qu H, Khalil RA. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(3):H661-H681. doi: 10.1152/ajpheart.00202.2020
150. QuickStats: Percentage of Mothers with Gestational Diabetes, by Maternal Age – National Vital Statistics System, United States, 2016 and 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:16.
151. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2020;126(1):e8.
152. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2022;226:S1019-S1034.
153. Rassie K, Giri R, Joham AE, Teede H, Mousa A. Human Placental Lactogen in Relation to Maternal Metabolic Health and Fetal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15621.
154. Ren Y, Li Z, Li W, Fan X, Han F, Huang Y, et al. Arginase: Biological and Therapeutic Implications in Diabetes Mellitus and Its Complications. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:2419412.
155. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B. Evaluation of circulating determinants of beta-cell function in women with and without gestational diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2016;101:2683-2691.
156. Ristovska EC, Genadieva-Dimitrova M, Todorovska B, Milivojevic V, Rankovic I, Samardziski I, et al. The Role of Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Pregnancy-Related Pathological Conditions: A Review. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2023;44(2):113-137.
157. Roca-Rodríguez MDM, Ramos-García P, López-Tinoco C, Aguilar-Diosdado M. Significance of cell adhesion molecules profile during pregnancy in gestational

- diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;202:110740.
158. Sena CM, Pereira AM, Seiça R. Endothelial dysfunction – A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Basis Dis.* 2013;1832:2216-2231.
 159. Sibiak R, Jankowski M, Gutaj P, Mozdziak P, Kempisty B, Wender-Ożegowska E. Placental Lactogen as a Marker of Maternal Obesity, Diabetes, and Fetal Growth Abnormalities: Current Knowledge and Clinical Perspectives. *J Clin Med.* 2020;9(4):1142.
 160. Siddiqui K, George TP, Nawaz SS, Joy SS. VCAM-1, ICAM-1 and selectins in gestational diabetes mellitus and the risk for vascular disorders. *Future Cardiol.* 2019;15:339–346.
 161. Song X, Chen L, Zhang S, Liu Y, Wei J, Wang T, Qin J. Gestational Diabetes Mellitus and High Triglyceride Levels Mediate the Association between Pre-Pregnancy Overweight/Obesity and Macrosomia: A Prospective Cohort Study in Central China. *Nutrients.* 2022;14:3347.
 162. Spradley FT. Sympathetic nervous system control of vascular function and blood pressure during pregnancy and preeclampsia. *J Hypertens.* 2019;37(3):476-487.
 163. Stanhewicz AE, Schlarmann RL, Brustkern KM, Jalal DI. Oxidative stress contributes to reductions in microvascular endothelial- and nitric oxide-dependent dilation in women with a history of gestational diabetes. *J Appl Physiol (1985).* 2022;133(2):361-370.
 164. Syngelaki A, Kotecha R, Pastides A, Wright A, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of placentation in screening for gestational diabetes mellitus. *Metabolism* 2015;64(11):1485-9.

165. Szlas A, Kurek JM, Krejpcio Z. The Potential of L-Arginine in Prevention and Treatment of Disturbed Carbohydrate and Lipid Metabolism-A Review. *Nutrients*. 2022;14(5):961.
166. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for Pre-Eclampsia by Maternal Factors and Biomarkers at 11–13 Weeks’ Gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2018;52:186–195.
167. Taschereau-Charron A, Da Silva MS, Bilodeau J-F, Morisset A-S, Julien P, Rudkowska I. Alterations of fatty acid profiles in gestational diabetes and influence of the diet. *Maturitas*. 2017;99:98-104.
168. Thakur A, Agrawal S, Chakole S, Wandile B. A Critical Review of Diagnostic Strategies and Maternal Offspring Complications in Gestational Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2023;15(12):e51016.
169. Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. *Hypertens Res*. 2017;40(4):305-310.
170. Trifunovic-Kubat J, Sazdanovic P, Ilic M, Filipovic D, Nikolic Turnic T, Mihajlovic S. Role of Nutritional Habits during Pregnancy in the Developing of Gestational Diabetes: A Single-Center Observational Clinical Study. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2024;60(2):317.
171. Tripolt NJ, Aberer F, Riedl R, Url J, Dimsity G, Meinitzer A, et al. Effects of linagliptin on endothelial function and postprandial lipids in coronary artery disease patients with early diabetes: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):71.
172. Tsikas D, Bollenbach A, Hanff E, Kayacelebi AA. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): the ADMA, SDMA and hArg paradoxes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):1.

173. Turner CG, Hayat MJ, Grosch C, Quyyumi AA, Otis JS, Wong BJ. Endothelin A receptor inhibition increases nitric oxide-dependent vasodilation independent of superoxide in non-Hispanic Black young adults. *J Appl Physiol* (1985). 2023;134(4):891-899.
174. Valencia-Ortega J, González-Reynoso R, Ramos-Martínez EG, Ferreira-Hermosillo A, Peña-Cano MI, Morales-Ávila E, Saucedo R. New Insights into Adipokines in Gestational Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:6279.
175. Vlachou F, Iakovou D, Daru J, Khan R, Pepas L, Quenby S, Iliodromiti S. Fetal loss and long-term maternal morbidity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2024;21(2):e1004342.
176. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, et al. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;369:m1361.
177. Wan J, Hu Z, Zeng K, Yin Y, Zhao M, Chen M, Chen Q. The reduction in circulating levels of estrogen and progesterone in women with preeclampsia. *Pregnancy hypertension.* 2018;11:18-25.
178. Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, et al. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022;183:109050.
179. Wang W, Zhong X, Guo J. Role of 2-series prostaglandins in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(6):114.
180. Wang Y, Yan S, Xiao B, Zuo S, Zhang Q, Chen G, et al. Prostaglandin F2 α Facilitates Hepatic Glucose Production Through CaMKII γ /p38/FOXO1 Signaling Pathway in Fasting and Obesity. *Diabetes.* 2018;67(9):1748-1760.

181. Werner EF, Pettfer CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J, Thung SF. Screening for gestational diabetes mellitus: Are the criteria proposed by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care*. 2012;35:529–535.
182. Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37(2):301-316.
183. Wilson C, Zhang X, Lee MD, MacDonald M, Heathcote HR, Alorfi NMN, et al. Disrupted endothelial cell heterogeneity and network organization impair vascular function in prediabetic obesity. *Metabolism*. 2020;111:154340.
184. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1332:167-187.
185. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2017;10:e003497.
186. Yang R, Gulixiaxi MHYTJ. Relationship between levels of APN, VCAM-1 in umbilical cord blood and macrosomia born by women with gestational diabetes mellitus. *Chin Med Herald* 2016;13(24):109-112
187. Yerlikaya G, Akolekar R, McPherson K, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from maternal demographic and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:607-12.
188. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(3):310-313.
189. Yuan NX, Zhai H, Du DQ, et al. Progress in research on the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *J Guangxi Med Univ*. 2019;36(02):321-324

190. Zhang C, Liu S, Solomon CG, Hu FB. Dietary Fiber Intake, Dietary Glycemic Load, and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29:2223-2230.
191. Zhao LL, Yang XQ. Expression and correlation of TNF- α and VCAM-1 in gestational diabetes mellitus. *J Med Res* 2019;48 (04):78-82.
192. Zheng W, Wang J, Li Y, Shang X, Ma K, Yuan X, et al. The association between gestational weight trajectories in women with gestational diabetes and their offspring's weight from birth to 40 months. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2024;16(1):17.

ДОДАТКИ

Додаток 1

Модель з врахуванням співвідношення показників Ет-1/NO:

Ймовірність розвитку гестаційного діабету типу A1:

$$\log\left(\frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)}\right) = -12.82 + 3.42 \times X_1 + 3.34 \times X_2 + 2.09 \times X_3$$

Ймовірність розвитку гестаційного діабету типу A2:

$$\log\left(\frac{P(Y = 2)}{P(Y = 0)}\right) = -18.92 + 3.96 \times X_1 + 4.55 \times X_2 + 2.60 \times X_3$$

Модель з врахуванням співвідношення показників ПГF_{2a}/ПГЕ₂:

Ймовірність розвитку гестаційного діабету типу A1:

$$\log\left(\frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)}\right) = -6.41 + 48.18 \times X_1 + 1.85 \times X_2 + 1.71 \times X_3$$

Ймовірність розвитку гестаційного діабету типу A2:

$$\log\left(\frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)}\right) = -10.31 + 56.92 \times X_1 + 2.19 \times X_2 + 2.14 \times X_3$$

Додаток 2

Відомості про публікації результатів дослідження

1. Авраменко Т. В., Говсєєв Д. О., Явір В. С., Мелліна І. М. Гестаційний діабет: профілактика під час вагітності, скринінг і діагностика захворювання. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2021;1(157):26-32.
2. Явір В. С., Мелліна І. М. Надання медичної допомоги жінкам із гестаційним діабетом: визначення захворювання, поширеність, фактори ризику та наслідки захворювання. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2022;6(163):38-42.
3. Явір В.С., Д.О. Говсєєв. Гормональна функція фетоплацентарного комплексу в жінок із гестаційним діабетом *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2024;2(98):42-47.
4. Явір В.С., Д.О. Говсєєв. Особливості ендотеліальної системи у вагітних із гестаційним діабетом. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2024.4(100):6-11
5. Явір В.С., Д.О. Говсєєв. Роль оксиду азоту, ендотеліну-1 та простагландинів у патогенезі гестаційного діабету. Роль оксиду азоту, ендотеліну-1 та простагландинів у патогенезі гестаційного діабету. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2024;6(175) : 57-62