

На правах рукописи

**Есаян Роза Михайловна**

**ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ  
И МОРФОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ  
У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ  
1 ТИПА НА РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ  
ИНСУЛИНОТЕРАПИИ**

14.01.02 – эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(директор – Президент РАМН, академик РАН и РАМН **И.И. Дедов**).

**Научный руководитель:** **Шестакова Марина Владимировна**  
член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор

**Научный консультант:** **Ляшко Елена Сергеевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Галстян Гагик Радикович**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий отделением  
терапевтических и хирургических  
методов лечения диабетической стопы  
ФГБУ ЭНЦ Минздрава России

**Петрухин Василий Алексеевич**  
доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель акушерского  
физиологического отделения ГБУЗ МО  
МОНИИАГ, руководитель областного  
центра «Сахарный диабет и  
беременность» ГБУЗ МО МОНИИАГ

**Ведущая организация:** ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Защита состоится «\_\_\_» февраля 2013 г., в 14 часов на заседании Диссертационного Совета Д.208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Автореферат разослан « 30 » декабря 2012 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного Совета  
доктор медицинских наук

**Суркова Елена Викторовна**

## Общая характеристика работы

### АКТУАЛЬНОСТЬ РАБОТЫ

Беременность у пациенток с сахарным диабетом (СД) 1 типа представляет собой серьезную проблему, требующую особого внимания к мониторингованию состояния женщины и плода со стороны эндокринологов и акушеров-гинекологов. Неудовлетворительный контроль углеводного обмена во время зачатия и на ранних сроках беременности связан с повышенными рисками неблагоприятных исходов беременности как для матери, так и для плода [Дедов И.И. и др., 2003; Djelmis J. et al. 2005; Hod M. Et al., 2008]. Для матери хроническая гипергликемия грозит риском прерывания беременности, частыми осложнениями беременности (гестоз, многоводие и др.), быстрым развитием и прогрессированием сосудистых осложнений СД (нефропатии, ретинопатии, кардиальной патологии). Для плода отсутствие контроля диабета у матери сопряжено с рисками высокой перинатальной заболеваемости и смертности, развитием врожденных дефектов, неонатальных осложнений.

Одним из механизмов реализации неблагоприятного воздействия гипергликемии на течение и исходы беременности у женщин с СД 1 типа может являться функциональная несостоятельность сосудистого русла плаценты [Djelmis J. et al. 2005, Jauniaux E. Et al. 2006]. Однако работ, посвященных изучению структуры плаценты у беременных с СД недостаточно.

Для снижения рисков со стороны матери и плода на протяжении всей беременности необходимо поддержание оптимального гликемического контроля. До недавнего времени единственным способом контроля углеводного обмена у беременных с СД 1 типа был режим многократных инъекций инсулина (МИИ). Однако этот метод не всегда позволяет достичь и длительно удерживать удовлетворительные показатели контроля гликемии. С момента широкого внедрения в клиническую практику метода постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) с помощью инсулиновых дозаторов (помп) появилась возможность длительного поддержания эугликемии у пациенток с СД. В связи с этим появилась надежда на улучшение исходов беременности у женщин с СД 1 типа.

### ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Целью** настоящей работы является оценка влияния контроля гликемии, достигнутого на различных режимах инсулинотерапии (МИИ и ППИИ), на исходы беременности и родов и изучение морфологии плаценты у женщин с сахарным диабетом 1 типа.

Для реализации данной цели были поставлены следующие **задачи**:

- оценить степень компенсации углеводного обмена у женщин с СД 1 типа в I, II и III триместрах беременности на фоне инсулинотерапии в режиме ППНИ и МНИ;
- определить распространенность осложнений СД и осложнений беременности у исследуемых пациенток в зависимости от степени достигнутой компенсации углеводного обмена;
- оценить различия по исходам беременности со стороны плода и новорождённого в зависимости от достигнутого гликемического контроля.
- определить гистологические, морфометрические и иммуногистохимические особенности строения плаценты у беременных с СД 1 типа.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ**

В данной работе проведена сравнительная оценка эффективности инсулинотерапии в режиме МНИ и ППНИ на основе данных непрерывного мониторинга гликемии (СГМ) на различных сроках беременности, исходов беременности, динамики осложнений СД и показателей течения раннего неонатального периода родившихся детей.

Впервые были определены показатели пролиферативной активности (концентрация фактора роста эндотелия сосудов [VEGF], и экспрессия рецепторов к VEGF [VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3]) сосудистой системы плаценты, и определена их предполагаемая взаимосвязь с особенностями внутриутробного развития на фоне сахарного диабета.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Обоснована целесообразность применения помповой инсулинотерапии на фоне беременности с целью длительного поддержания оптимальной гликемии и снижения акушерско-гинекологического риска у пациенток с СД 1 типа.
- Показана роль ППНИ в поддержании эугликемии, и её влияние на исходы беременности и состояние родившихся детей в раннем неонатальном периоде.
- Полученные в ходе исследования данные позволили разработать практические рекомендации и дополнить ими существующие алгоритмы ведения беременности и родов у пациенток с СД 1 типа.

### **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ В ПРАКТИКУ**

Практические рекомендации по ведению беременных, рожениц и родильниц с сахарным диабетом 1 типа с использованием постоянной подкожной инфузии инсулина, основанные на результатах проведённого в рамках настоящей работы исследования, используют в клинической практике сотрудники Института диабета ФГБУ Эндокринологический

научный центр Министерства здравоохранения России (далее – ФГБУ ЭНЦ), а также подразделений ФГБУ Научный Центр акушерства гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова (далее ФГБУ НЦ АГиП им. В.И.Кулакова), родильного дома при 15 ГКБ им. О.М. Филатова, кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Первого Московского Государственного медицинского университета (ПМГМУ) им. И.М. Сеченова.

Результаты исследования служат методическим материалом в педагогической работе при прохождении сертификационных и тематических циклов усовершенствования врачей акушеров-гинекологов, терапевтов и врачей общей практики при кафедрах семейной медицины и акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова МЗ РФ, врачей эндокринологов при кафедре эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.

### **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ И ПУБЛИКАЦИИ**

Основные положения диссертации были представлены на национальных и международных специализированных медицинских конференциях и конгрессах:

- Течение и исходы беременности и родов у женщин с сахарным диабетом 1 типа. VI Всероссийский конгресс эндокринологов, Москва, 2012. (устный доклад);
- VEGF and Flt-1 expression levels in placentas from diabetic pregnancies. 23<sup>rd</sup>– European Congress of Pathology. Хельсинки, Финляндия, 2011. (устный доклад);
- Insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes mellitus during pregnancy and labor. 6-th International symposium on diabetes & pregnancy. Зальцбург, Австрия, 2011. (стендовый доклад).
- Placental VEGF and it receptors expression in diabetic pregnancies: Clinical and morphological correlations. 24<sup>th</sup> European Congress of pathology, Прага, Чехия, 2012. (устный доклад).

Апробация диссертации проведена на межотделенческой конференции ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ (18 июня 2012г.)

### **ПУБЛИКАЦИИ**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 4 статьи — в научно-практических журналах, рекомендованных ВАК РФ.

### **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ**

Работа состоит из трёх глав: обзор литературы, материалы и методы,

результаты и обсуждение.

## Материалы и методы исследования

Работа представляет собой открытое проспективное нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, включающее 67 пациенток с СД 1 типа и 69 рождённых ими детей. Работа проведена в 2 этапа.

На 1-ом этапе оценивалась возможность достижения контроля гликемии во время беременности на разных режимах инсулинотерапии: режиме ППНИ (41 человек) и режиме МИИ (26 человек). Характеристики групп пациенток представлены в табл. 1.

**Таблица 1. Характеристика групп пациенток в зависимости от вида получаемой инсулинотерапии**

Параметр	МИИ	ППНИ
Возраст, лет	27,4±4,9	27,5±4,7
Длительность СД, лет	11,9±6,8	11,6±6,4
Возраст дебюта СД, лет	15,8±7,3	15,9±7,3
ИМТ на момент включения, кг/м <sup>2</sup>	24,1±2,5 *	19,9±2,2

\* показатели достоверно отличались между группами ( $p=0,023$ )

Все пациентки наблюдались в течение трёх триместров беременности, в родах и раннем послеродовом периоде. Пациентки включались в исследование непосредственно после верификации беременности (обязательный критерий - наличие УЗИ-картины маточной беременности). Срок беременности на момент включения в исследование варьировал от 3-й до 8-й недели, в среднем составил 4,8±3,2 недель. Группы пациенток статистически значимо не отличались по возрасту, длительности заболевания и возрасту дебюта СД 1 типа ( $p > 0,05$ ).

В группе пациенток, получающих интенсифицированную инсулинотерапию в режиме МИИ, проводилось наблюдение эндокринолога в течение всего срока беременности и родов, а также в ближайшем послеродовом периоде. Наблюдение включало визиты для коррекции проводимой сахароснижающей терапии (по необходимости, но не реже 1 раза в триместр), индивидуальное обучение принципам интенсифицированной инсулинотерапии, регулярное обследование, ретроспективное непрерывное мониторирование гликемии для оптимальной коррекции проводимой инсулинотерапии (CGM 1 раз в триместр).

Женщины, вошедшие в группу ППНИ, были переведены на помповую инсулинотерапию сразу после обращения по факту наступления беременности (в течение 7 суток с момента обращения, не позднее 8 недели гестации). Пациенткам была установлена инсулиновая помпа, проведено индивидуальное обучение технике обращения с дозатором,

правилам смены инфузионных систем, основам самостоятельной адаптации настроек инсулиновой помпы). Наблюдение включало визиты для коррекции проводимой сахароснижающей терапии (по необходимости, но не реже 1 раза в триместр), индивидуальное обучение принципам интенсифицированной инсулинотерапии, регулярное обследование, непрерывное мониторирование гликемии (CGM 1 раз в триместр).

Родоразрешение и ближайший послеродовой период проводились под контролем эндокринолога на базе следующих медицинских учреждений: ФГБУ НЦ АГиП им. В.И.Кулакова; ГУЗ Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии МЗ МО; родильный дом при ГКБ №15 им. О.М.Филатова; родильный дом при ГКБ № 29; родильный дом при ГКБ № 68.

По причине самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках (на 4 и 8 неделе) из группы ППИИ выбыли 2 пациентки.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

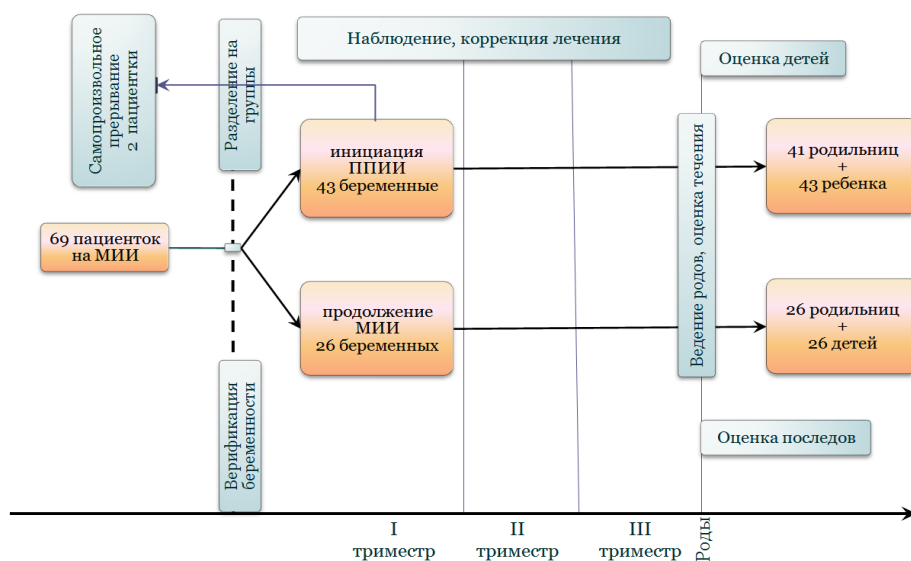


Рис. 1. Дизайн исследования.

На 2-ом этапе оценивалось течение беременности и родов в зависимости от достижения участницами исследования компенсации углеводного обмена ( $HbA_{1C} \leq 6,0\%$ ). По качеству достигнутого контроля гликемии все пациентки были разделены на 2 группы:

- В группу А вошли 27 женщин, у которых целевые показатели контроля гликемии сохранялись на протяжении большей части беременности ( $HbA_{1C} \leq 6,0\%$ ).
- В группу Б вошли 40 женщин, которые не достигли целевых показателей контроля гликемии на протяжении большей части беременности ( $HbA_{1C} > 6,0\%$ ).

## **МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ**

Стандартное обследование включало в каждом триместре клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, HbA<sub>1c</sub>, исследование мочи на суточную альбуминурию, протеинурию.

Дополнительное исследование включало непрерывное мониторирование гликемии в середине каждого триместра с помощью системы CGM System Gold (Medtronic, USA). Расшифровка результатов исследования проводилась с использованием ПО MiniMed CGM Sensor Solution V 3.0. На основании результатов мониторинга проводилось дополнительное обучение пациенток правилам самоконтроля и интенсифицированной инсулинотерапии, а также корректировка настроек инсулиновых помп.

Диагностика и коррекция диабетической ретинопатии, нефропатии, нейропатии проводились согласно стандартам обследования, представленным в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» от 2011 года, 5-ый выпуск.

### **ОБСЛЕДОВАНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ В БЛИЖАЙШЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ**

#### **ПЕРИОДЕ**

В работе оценены результаты осмотра новорождённых неонатологом в раннем неонатальном периоде. Для обработки использовались результаты оценки по шкале АПГАР, наличие у новорождённых патологических изменений (макросомия, органомегалия, гипербилирубинемия, респираторный дистресс-синдром, гипотрофия плода, гемолитическая болезнь новорождённых, фетопатия и др.).

### **ОБСЛЕДОВАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ**

В рамках настоящего исследования была проведена гистологическая, морфометрическая и иммуногистохимическая оценка 12 плацент, полученных после срочных родов на сроке беременности 39-40 недель от женщин с СД 1 типа (в возрасте 26-39 лет) и 6 плацент от женщин без СД 1 типа с неосложнённым течением беременности (контрольная группа, возраст 23-37 лет).

Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Иммуногистохимические исследования проводили по стандартной методике с использованием готовых к употреблению кроличьих поликлональных антител к VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и полимерной системы детекции производства Spring Bioscience. Количественную оценку



иммуногистохимической экспрессии VEGF и его рецепторов проводили в синцитиотрофобласте (СЦТ), эндотелиоцитах сосудов (ЭК) и мезенхиме (Мез) терминальных и зрелых промежуточных ворсин при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа «Axio Imager M1» с использованием программы «AxioVision» (Carl Zeiss).

Выявление сосудов ворсин плаценты проводили путем иммуногистохимического исследования с использованием готовых к употреблению мышиных антител к CD34 (клон QVEnd/10) и полимерной системы детекции производства Spring Bioscience. Активность пролиферации оценивали по экспрессии Ki-67.

Морфометрический анализ препаратов проводили при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа «Axio Imager M1» с использованием программы AxioVision (Carl Zeiss). Определяли относительную площадь межворсинчатого пространства, площади и периметры терминальных и зрелых промежуточных ворсин, их капилляров и синцитиотрофобласта, а также количество этих капилляров. На основании полученных морфометрических параметров рассчитывали показатели степени васкуляризации ворсин как отношение суммарной площади капилляров ворсинки к площади поперечного сечения этой ворсинки (K1), отношение периметра ворсины к площади ее сечения (K2), отношение суммы периметров капилляров к сумме площадей этих капилляров в ворсине (K3), отношение периметра ворсины к сумме периметров ее капилляров (K4).

### **СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

Описательные статистические данные в работе представлены в виде: медианы и интерквартильного интервала (Med [25;75]) и массовой доли (%). Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовался критерий Вальда-Вольфовица и U-критерий Манна-Уитни, по качественным признакам – критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат). Для сравнения более двух несвязанных групп проводился тест Крускала–Уоллиса с последующим попарным сравнением групп. Для сравнения связанных групп использовался критерий Вилкоксона. Для анализа вариабельности гликемии в рамках настоящего исследование использовали показатель среднего квадратичного отклонения от средней гликемии [ $\pm$ SD]. Критический уровень значимости ( $p$ ) для проверки статистических гипотез при сравнении статистических показателей принимался менее 0,05.

## **Результаты исследования и их обсуждение**

### **ЭТАП I. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ: ППИИ И МИИ**

Группы пациенток (ППИИ и МИИ) достоверно не отличались между собой по степени компенсации углеводного обмена на момент включения в исследование (рис. 2). В среднем показатель  $HbA_{1c}$  в обеих группах значительно превышал целевой (6,0%, по современным стандартам ADA), на основании чего можно утверждать, что пациентки обеих групп к моменту беременности и в начале I триместра находились в состоянии декомпенсации.

За период наблюдения показатели углеводного обмена значительно улучшились в обеих группах пациенток (7,2 [6,7;8,4] vs 6,3 [5,7;6,8] в группе МИИ,  $p=0,021$ ; 7,4 [6,7;8,7] vs 5,8 [5,5;6,2] в группе ППИИ,  $p=0,017$ ) (рис. 2). При этом в группе ППИИ абсолютное снижение показателя  $HbA_{1c}$  было статистически достоверно более выраженным, чем в группе МИИ (рис. 3). Также скорость достижения целей лечения в группе ППИИ была выше, доказательством чему следует считать статистически достоверно более низкий показатель  $HbA_{1c}$  во II триместре беременности у пациенток в этой группе (рис. 2).

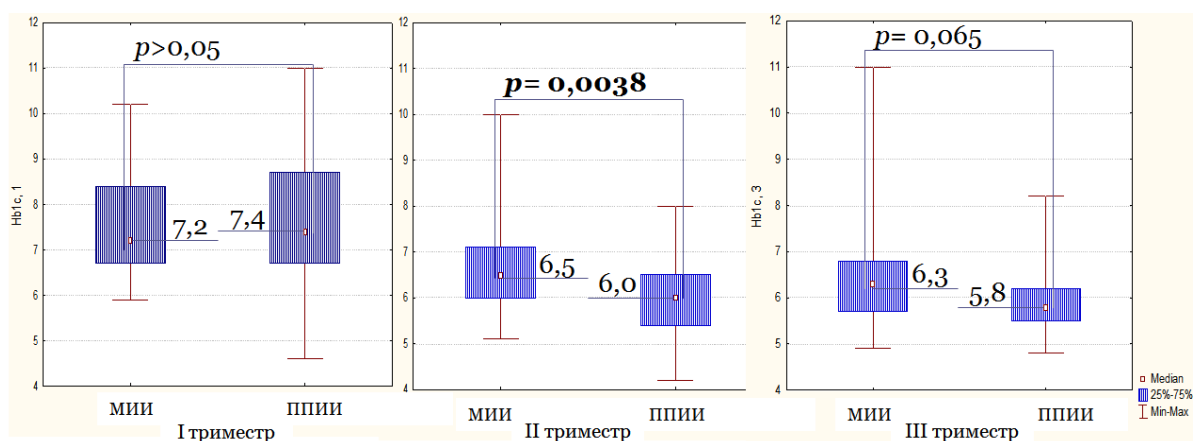


Рис. 2. Динамика показателей  $HbA_{1c}$  в группах пациенток в ходе исследования.

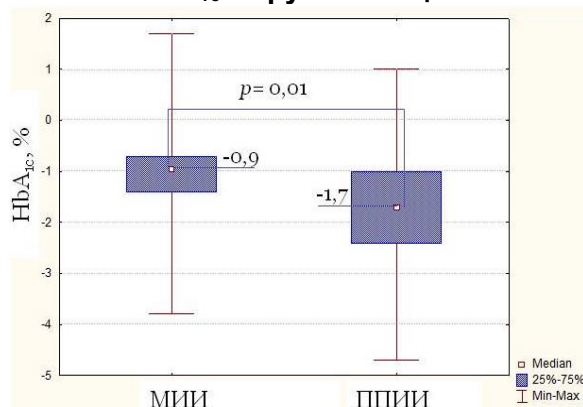
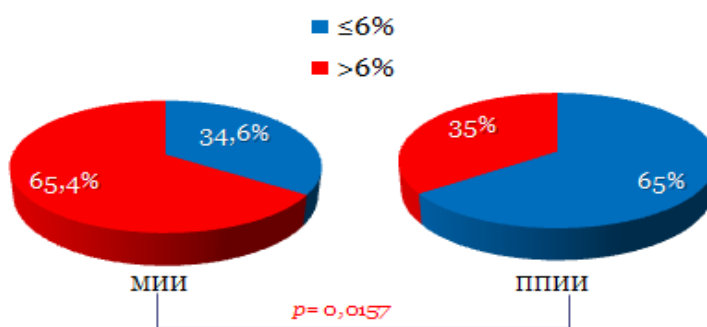


Рис. 3. Снижение показателей  $HbA_{1c}$  в группах пациенток за все время исследования.

К III триместру в группе ППИИ бóльшая, чем в группе МИИ, доля женщин достигла целевых показателей гликемического контроля (65,1% vs

34,6%,  $p=0,0138$ ), (рис. 4). Более того, средний показатель  $HbA_{1c}$  группе ППИИ к III триместру был достоверно ниже, чем в группе МИИ (рис. 3).



**Рис. 4. Доля пациенток, достигших компенсации углеводного обмена ( $HbA_{1c} \leq 6,0\%$ ) к III триместру, в зависимости от используемого метода инсулинотерапии.**

Таким образом, нами показано, что ППИИ позволяет в более короткие сроки, чем режим МИИ, достичь целевых значений контроля гликемии и удерживать их в течение всей беременности.

## **ЭТАП II. ОЦЕНКА ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ В ХОДЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

В таблице 2 представлена клиническая характеристика групп пациенток в зависимости от достигнутого гликемического контроля

**Таблица 2. Характеристика групп пациенток, в зависимости от достигнутых результатов контроля гликемии**

Параметр	Группа А $HbA_{1c} \leq 6,0\%$ (n=27)	Группа Б $HbA_{1c} > 6,0\%$ (n=40)
Возраст, лет	28,5±4,8	26,7±4,6
Длительность СД, лет	12,7±7,9	11,1±5,3
Возраст дебюта СД, лет	15,9±8,9	15,7±6,1
ИМТ на момент включения, кг/м <sup>2</sup>	21,5±2,9	21,5±3,5

Исследуемые группы пациенток статистически значимо не отличались по возрасту, длительности заболевания, возрасту дебюта СД 1 типа и ИМТ ( $p > 0,05$ ).

### **ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Характеристика осложнений беременности в зависимости от достигнутого гликемического контроля представлена в таблице 3.

**Таблица 3. Осложнённое течение беременности в наблюдаемых группах**

Осложнение	Группа А HbA <sub>1c</sub> ≤6,0% (n=27)		Группа Б HbA <sub>1c</sub> >6,0% (n=40)		Всего (n=67)	
	n	%	n	%	n	%
	Анемия беременных	8	29,6	11	27,5	19
<b>Многоводие</b>	5	18,5	12	30	17	26,9
<b>Плацентарная недостаточность</b>	1	3,7	6	15	7	10,4
<b>Синдром задержки роста плода</b>	0	0	5	12,5	5	7,6
Протеинурия	2	7,4	1	2,5	3	4,5
Артериальная гипертензия	0	0	3	7,5	3	4,5
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1	3,7	0	0	1	1,5
Истмико-цервикальная недостаточность	2	7,4	0	0	2	2,9
Несостоятельность рубца на матке	0	0	2	5	2	2,9
Преждевременное излитие околоплодных вод	1	3,7	3	7,5	4	5,9
Угрожающие преждевременные роды	1	3,7	2	5	3	4,5
Преэклампсия тяжелой степени	1	3,7	1	2,5	2	2,9
<b>Осложнённое течение беременности*</b>	<b>6</b>	<b>7,4</b>	<b>16</b>	<b>40</b>	<b>22</b>	<b>32,8</b>

В целом\*, выявленные нами отличия в частоте развития осложнений беременности в группах с разным уровнем гликемического контроля не были статистически достоверными ( $p=0,12$ ).

При оценке влияния компенсации углеводного обмена на развитие патологии беременности (угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, преэклампсии тяжелой степени и анемии беременных) статистически достоверных отличий между группами HbA<sub>1c</sub> ≤6,0% и HbA<sub>1c</sub> >6,0% обнаружено не было.

Однако нами были обнаружены отличия в частоте плацентарной недостаточности и многоводия в обеих группах, с превалированием в группе HbA<sub>1c</sub> >6,0% , но в связи с малым объемом выборки они не достигли статистической достоверности.

В настоящей работе показана статистически достоверная разница частоты синдрома задержки роста плода (СЗРП): данное осложнение беременности встречалось только у пациенток из группы HbA<sub>1c</sub> >6,0% ( $p=0,0374$ ).

Такие осложнения беременности, как артериальная гипертензия беременных, преждевременное излитие околоплодных вод, угрожающие преждевременные роды, несостоятельность рубца на матке, внутриутробная гипоксия плода, встречались в единичных случаях в обеих группах изученной выборки.

Таким образом, наблюдалась тенденция к более благоприятному течению беременности у женщин, имеющих хорошую компенсацию

углеводного обмена ( $HbA_{1C} \leq 6,0\%$ ) в течение большей части беременности.

## ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

### Диабетическая ретинопатия

В ходе беременности у большинства пациенток состояние сетчатки оставалось стабильным. Только в 9 случаях из 67 беременностей (13,4%) увеличилась выраженность изменений на глазном дне, а новых случаев диабетической ретинопатии зарегистрировано всего 4. Причем в 7 случаях после родов состояние сетчатки значительно улучшилось (табл. 4).

**Таблица 4. Результаты оценки степени выраженности диабетической ретинопатии в ходе беременности**

Показатель		До беременности					После родов					Новые случаи					
		Верифицирована ДР	Непролиферативна	Препролиферативна	Прролиферативна	ЛКС	Верифицирована ДР	Непролиферативна	Препролиферативна	Прролиферативна	ЛКС	Верифицирована ДР	Непролиферативна	Препролиферативна	Прролиферативна	ЛКС	Утяжеление ДР
Группа А $HbA_{1C} \leq 6,0$ % (n=27)	n	11	4	3	4	6	0	2	2	6	1	1	1	1	2	3	3
	%	42	15	11	16	22	0	7	7	22	4	4	4	4	7	11	11
Группа Б $HbA_{1C} > 6,0$ % (n=40)	n	22	16	3	3	3	0	14	1	4	0	1	1	4	2	3	6
	%	55	16	8	8	8	0	35	3	10	0	3	3	10	5	0	15
Всего (n=67)	n	33	20	6	7	9	0	16	3	10	1	2	2	5	4	6	9
	%	49	30	9	10	13	0	24	4	15	1	3	3	7	6	9	13

За период наблюдения лазерная коагуляция сетчатки была проведена 6 пациенткам. Во всех случаях процедура выполнялась в объеме панретинальной коагуляции с достижением положительного эффекта и стабилизацией состояния сетчатки.

Учитывая крайне малую частоту встречаемости каждой из форм диабетической ретинопатии в ходе исследования, статистический анализ различий в зависимости от уровня гликемического контроля в беременность не проводился.

### Диабетическая нефропатия

В исследовании не наблюдались пациентки с диабетической нефропатией на стадии хронической почечной недостаточности. В течение беременности у большинства пациенток степень выраженности диабетического поражения почек оставалась стабильной. Только в одном случае из 67 беременностей увеличилась степень тяжести нефропатии, у 4 пациенток отмечалось появление микроальбуминурии.

**Таблица 5. Результаты оценки степени выраженности диабетической нефропатии в ходе беременности**

Показатель		До беременности			После родов			Новые случаи			
		Нефропатия	Микроальбуминурия	Протеинурия	Нефропатия	Микроальбуминурия	Протеинурия	Нефропатия	Микроальбуминурия	Протеинурия	Утяжеление нефропатии
<b>Группа А</b> HbA <sub>1C</sub> ≤6,0% (n=27)	<b>n</b>	3	2	1	0	1	2	1	1	1	1
	<b>%</b>	11,1	7,4	3,7	0	3,7	7,4	3,7	3,7	3,7	3,7
<b>Группа Б</b> HbA <sub>1C</sub> >6,0% (n=40)	<b>n</b>	9	7	2	0	5	2	3	3	0	0
	<b>%</b>	22,5	17,5	5	0	12,5	5	7,5	7,5	0	0
<b>Всего</b> (n=67)	<b>n</b>	12	9	3	0	6	4	4	4	1	1
	<b>%</b>	17,9	13,4	4,4	0	8,9	5,9	5,9	5,9	1,4	1,4

Учитывая крайне малую встречаемость каждой из форм диабетической нефропатии в ходе исследования, статистический анализ зависимости выраженности диабетического поражения почек и его прогрессирования от степени компенсации углеводного обмена в ходе беременности не проводился.

## РОДРАЗРЕШЕНИЕ

### Сроки родоразрешения

По данным настоящего исследования, срок беременности, на котором проводили родоразрешение пациенткам обеих групп статистически достоверно не различались и составили для пациенток из группы HbA<sub>1C</sub> ≤6,0% 38,75 недель [38,0;39,1] и для пациенток с HbA<sub>1C</sub> >6,0% 38,0 недель [35,3;39,0],  $p=0,022$ ).

В то же время, в настоящем исследовании обнаружены статистически достоверные различия между беременными по частоте случаев преждевременного родоразрешения в зависимости от длительности поддержания целевых показателей контроля гликемии (2 случая у 27 пациенток (7,4%) в группе HbA<sub>1C</sub> ≤6,0% и 15 случаев из 40 пациенток (37,5%) в группе HbA<sub>1C</sub> >6,0%,  $p=0,0055$ ).

### Метод родоразрешения

В обеих группах родоразрешение проводили преимущественно путём операции кесарева сечения. Частота самостоятельных родов через естественные родовые пути у женщин с разным уровнем гликемического контроля в течение беременности различалась (7 случаев из 28 (25%) в группе HbA<sub>1C</sub> ≤6,0% и 9 случаев из 41 (21,9%) в группе HbA<sub>1C</sub> >6,0%), однако разница не достигала уровня статистической достоверности

( $p=0,77$ ).

### **Осложнения в родах**

У рожениц из обеих групп встречались типичные осложнения в ходе родов через естественные родовые пути. Учитывая небольшую долю самопроизвольных родов у пациенток в настоящем исследовании, большинство осложнений представлено единичными случаями.

Такие осложнения родов как вторичная слабость родовой деятельности, стремительные роды, клинически узкий таз, разрывы шейки матки встречались только у пациенток из группы  $HbA_{1C} > 6,0\%$  – находившихся в течение большей части беременности с неудовлетворительными показателями гликемического контроля.

Первичная слабость родовой деятельности и преждевременное излитие околоплодных вод встречались в обеих группах пациенток, однако это были единичные случаи, что не позволяет сделать вывод о роли нарушений углеводного обмена в их развитии.

### **Состояние здоровья новорождённых**

За период исследования родились 69 детей, 33 девочки и 36 мальчиков. Случаев перинатальной гибели плодов не было. Также за время исследования не было пациенток, родивших детей с серьезными пороками развития, или тех, кому беременность прерывали в связи с диагностированными аномалиями развития плода.

При сравнении частоты рождения недоношенных детей у пациенток в зависимости от уровня гликемического контроля во время беременности обнаружено, что у женщин, поддерживавших целевые показатели контроля углеводного обмена в течение большей части беременности недоношенные дети рождались достоверно реже [2 случая из 28 (7,14%) в группе  $HbA_{1C} \leq 6,0\%$  и 12 случаев из 41 (29,3%) в группе  $HbA_{1C} > 6,0\%$ ,  $p=0,0248$ ].

Оценку новорожденных по шкале АПГАР (по рекомендации ВОЗ 1965 г.) проводили неонатологи на 1-й и 5-й минуте после рождения. При сравнении оценок новорождённых по шкале АПГАР в зависимости от достижения целевых показателей контроля гликемии в ходе беременности статистически достоверных различий выявлено не было (в группе  $HbA_{1C} \leq 6,0\%$  на 1-й, 5-й минуте и в сумме, соответственно, - 8 [7;8], 9 [7;9] и 17 [15;17]; в группе  $HbA_{1C} > 6,0\%$  – 7 [7;8], 8 [8;9] и 15 [15;17];  $p > 0,05$ ). Не получено статистически достоверных различий и при сравнении оценок у детей без респираторного дистресс-синдрома.

### **Масса тела, рост, макросомия, фетопатия**

При сравнении средних показателей массы тела и роста новорожденных в группах с разным уровнем метаболического контроля в период беременности, достоверных отличий получено не было (масса тела: 3335 г [2990;3686] в группе  $HbA_{1C} \leq 6,0\%$  и 3450 [2865;3920] в группе

HbA<sub>1c</sub> >6,0%; рост 51 см [50;52] в группе HbA<sub>1c</sub> ≤6,0% и 50 см [48;52] в группе HbA<sub>1c</sub> >6,0%;  $p > 0,05$ ); в том числе при оценке только доношенных детей.

В то же время, верифицирована статистически достоверная разница между этими группами в частоте рождения детей с **макросомией** [1 случай из 28 (3,6%) в группе HbA<sub>1c</sub> ≤6,0% и 9 случаев из 40 (22,5%) в группе HbA<sub>1c</sub> >6,0%;  $p=0,03$ ].

У пациенток, сохранявших большую часть беременности целевые показатели контроля гликемии, выявлена статистически достоверно меньшая частота рождения детей с **фетопатией** [3 случая из 27 (11,1%) в группе HbA<sub>1c</sub> ≤6,0% и 16 случаев из 38 (42,1%) в группе HbA<sub>1c</sub> >6,0%;  $p=0,0068$ ]. Такие же различия были обнаружены при оценке влияния уровня метаболического контроля во время беременности на частоту случаев **гипербилирубинемии** у новорождённых [4 случая из 28 (14,3%) в группе HbA<sub>1c</sub> ≤6,0% и 16 случаев из 39 (40,0%) в группе HbA<sub>1c</sub> >6,0%;  $p=0,0068$ ].

### Асфиксия

Частота асфиксии новорожденного была достоверно чаще в группе с HbA<sub>1c</sub> >6,0%; при оценке влияния уровня метаболического контроля во время беременности на частоту случаев асфиксии в родах была [6 случаев из 28 (21,4%) в группе HbA<sub>1c</sub> ≤6,0% и 23 случая из 41 (56,1%) в группе HbA<sub>1c</sub> >6,0%;  $p=0,0042$ ].

### Другая патология новорождённых

В ходе исследования оценивалась зависимость частоты случаев послеродовой гипогликемии и респираторного дистресс-синдрома, от показателей гликемического контроля в течение беременности, однако в связи с малым количеством (единичные случаи в каждой группе) доказательств такой зависимости не получено.

Таким образом, в группе с хорошей компенсацией углеводного обмена достоверно меньше встречались случаи рождения недоношенных детей, меньше частота макросомии, фетопатии, асфиксии и гипербилирубинемии новорожденных.

### МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ

Плацента была изучена у 12 женщин с СД1 типа и 6 женщин без СД.

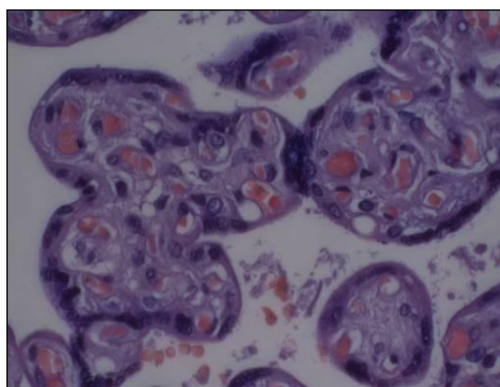
**Таблица 6. Характеристика женщин с сахарным диабетом 1 типа, у которых исследована плацента**

№	Возраст, лет	Длительность СД (лет)	HbA <sub>1c</sub> %			Масса плаценты, грамм
			I триместр	II триместр	III триместр	
1	21	9	9	7,1	7,3	995
2	24	8	4,6	4,8	4,9	510
3	21	9	11	8,0	6,8	444

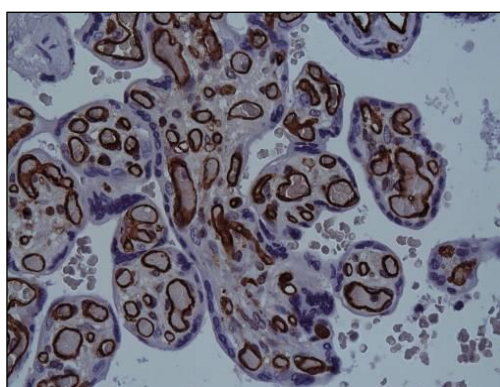


4	28	25	5,6	5,3	4,8	203
5	28	10	5,7	5,7	5,7	690
6	29	7	7,9	6,5	6,4	430
7	23	1	7,5	5,5	6,1	490
8	25	4	7,4	5,9	6,1	920
9	39	11	8,9	5,6	5,3	250
10	28	10	7,8	6,4	6,3	470
11	29	10	6,7	5,4	5,9	520
12	25	19	7,3	6,1	5,8	620

При микроскопическом изучении плацент, полученных от женщин с СД 1 типа, обнаружено не соответствие зрелости ворсин плаценты сроку гестации, а также признаки преобладания процессов разветвленного ангиогенеза и утолщение синцитио-капиллярных мембран (рис. 5). С целью получения объективной количественной характеристики наблюдающихся изменений проведено морфометрическое изучение гистологических препаратов. Количественный анализ кровеносных сосудов осуществляли на препаратах после иммуногистохимического выявления эндотелия при помощи антител к CD34 (рис. 6).



**Рис. 5. Ворсины с утолщенными синцитио-капиллярными мембранами в плацентах пациенток с сахарным диабетом 1 типа. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 630.**



**Рис. 6. Экспрессия CD34 в эндотелии сосудов ворсин в плаценте пациенток с сахарным диабетом 1 типа. Иммунопероксидазный метод, ув. 400.**

В результате проведенного морфометрического анализа препаратов установлено, что у беременных с СД 1 типа имеются отклонения некоторых изученных параметров от контрольных показателей. Так, площадь межворсинчатого пространства была меньше нормальных значений на 22,5% ( $p < 0,05$ ) (табл. 7).

**Таблица 7. Морфометрические показатели ворсин плаценты у женщин с сахарным диабетом (M±m)**

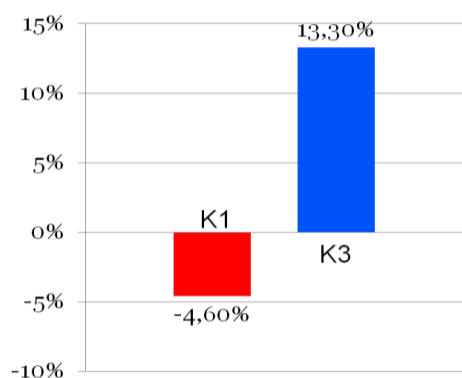
Параметр	Контроль (n=6)	СД (n=12)
Площадь ворсины, мкм <sup>2</sup>	3090,5±364,2	2569,3±224,6*
Периметр ворсины, мкм	209,9±18,6	185,4±15,3*
Относительная площадь межворсинчатого пространства, %	21,8±2,3	16,9±1,3*
Сумма площадей капилляров в ворсине, мкм <sup>2</sup>	1033,2±198,9	748,3±52,3*
Средняя площадь капилляра, мкм <sup>2</sup>	219±18,8	126,8±10,9*
Сумма периметров капилляров в ворсине, мкм	304,9±24,2	252,9±16,8*
Средний периметр капилляра, мкм	56,5±3,2	42,6±2,4*
Количество капилляров в ворсине	4,8±0,3	5,9±0,3*
Степень васкуляризации ворсин (K1), %	32,5±2,5	31±2,3
Отношение периметра ворсины к площади ее сечения (K2)	0,07±0,01	0,07±0,01
Отношение суммы периметров к сумме площадей капилляров терминальных ворсин (K3)	0,3±0,02	0,34±0,02*
Отношение периметра ворсины к сумме периметров ее капилляров (K4)	0,69±0,04	0,73±0,04*
Отношение периметра ворсины к сумме площадей сечения ее капилляров	0,2±0,01	0,25±0,01

Примечания: \*– p<0,05

Средние значения площади и периметра терминальных и зрелых промежуточных ворсин при СД 1 типа меньше контрольных цифр соответственно на 16,9% и 11,7%. Однако рассчитанные значения отношения периметра ворсины к площади ее поперечного сечения (K2) оказались одинаковыми в контрольной группе и группе беременных с СД 1 типа. В то же время у больных СД 1 типа площадь синцитиотрофобласта больше нормальных цифр на 17,3% (p<0,05).

При морфометрии препаратов плаценты, окрашенных антителами к CD34 установлено, что среднее количество кровеносных капилляров в одной ворсине у пациенток с СД 1 типа на 22,9% превышает нормальные показатели. Напротив, средняя площадь просвета и периметр отдельного капилляра ворсины хориона в плаценте женщин с сахарным диабетом меньше соответствующих нормальных показателей на 42,1% и 24,6% соответственно (p<0,05).

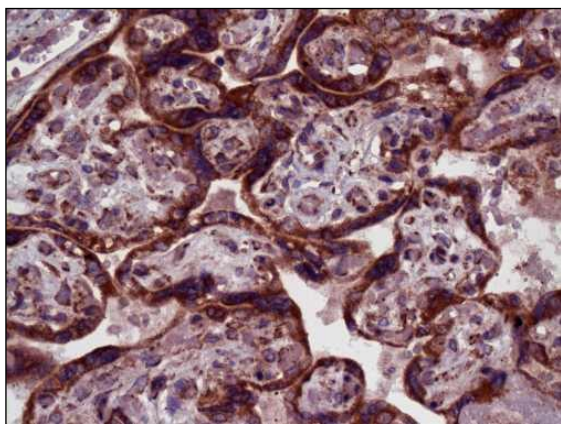
При этом суммарные показатели площади поперечного сечения и периметра всех капилляров в одной ворсине ниже контрольных цифр, соответственно, на 27,6% и 17,1% (p<0,05). В итоге рассчитанные показатели степени васкуляризации ворсин (K1) при СД 1 типа меньше значений контрольной группы всего на 4,6% (рис. 7). При этом отношения суммы периметров капилляров к сумме площадей их сечения в одной ворсине (K3) превышают нормальные показатели на 13,3% (рис. 7).



**Рис. 7.** Степень васкуляризации (K1) и отношения суммы периметров капилляров к сумме площадей их сечения (K3) в одной ворсине у женщин с сахарным диабетом 1 типа (%) по отношению к контрольному уровню.

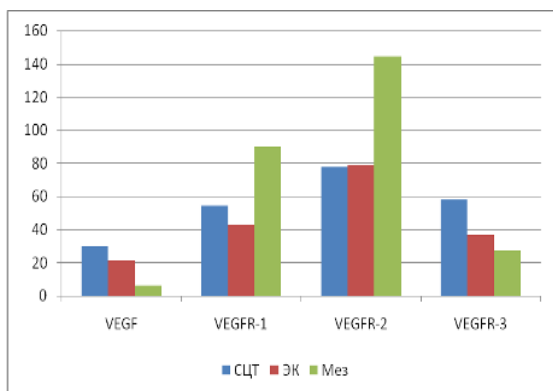
При помощи иммуногистохимического метода нами определены особенности пролиферации эндотелиальных клеток капилляров и синцитиотрофобласта терминальных ворсин плацент женщин контрольной группы и с СД 1 типа. В результате нами установлено, что индекс пролиферации клеток трофобласта составляет 8,6%, что в 1,8 раза превышает контрольный уровень ( $p < 0,05$ ). В свою очередь, количество Ki-67 положительных эндотелиоцитов капилляров ворсин плаценты в 5,2 раза выше нормальных показателей ( $p < 0,01$ ).

В плацентах от женщин с СД 1 типа, установлены более высокие по сравнению с контрольной группой значения интенсивности реакции VEGF во всех изученных элементах плаценты. В терминальных и зрелых промежуточных ворсинах наиболее высокие значения, на 29,9% превышающие контрольный уровень ( $p < 0,05$ ), установлены в синцитиотрофобласте (рис. 8). В эндотелиоцитах капилляров терминальных ворсин показатель его экспрессии превышает нормальные цифры на 21,1% ( $p < 0,05$ ), а в мезенхимальных клетках – всего лишь на 6,1% ( $p > 0,05$ ). Интенсивность реакции VEGF в клетках базальной пластинки выше контрольного уровня на 17,8%.



**Рис. 8.** Выраженная экспрессия VEGF в клетках терминальных ворсин плаценты при сахарном диабете 1 типа. Иммунопероксидазный метод, ув. 400.

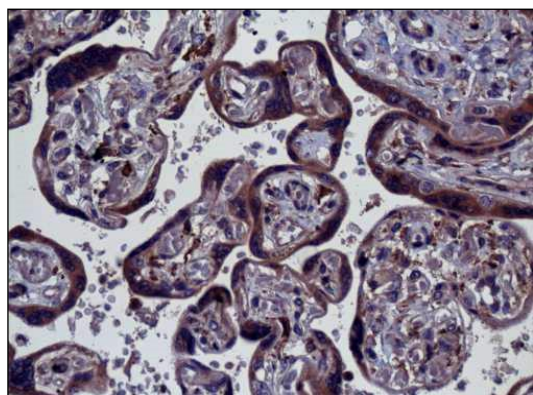
В ткани плацент беременных с СД 1 типа установлено повышение экспрессии всех трех изученных рецепторов VEGF, причем выраженное в большей степени по сравнению с самим VEGF (рис. 9).



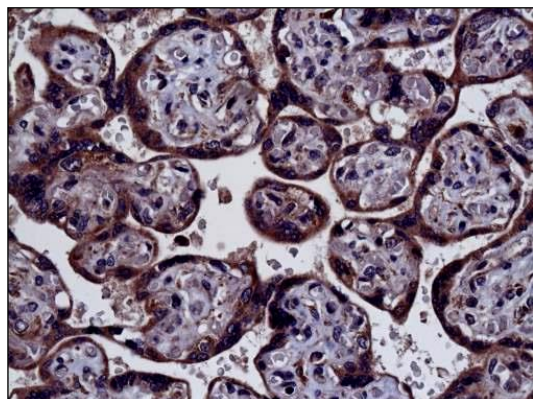
**Рис. 9. Изменения экспрессии VEGF и его рецепторов в структурах ворсин плаценты при сахарном диабете 1 типа.** По оси ординат - % превышения нормальных показателей.

■ СЦТ - синцитиотрофобласт,  
 ■ ЭК – эндотелиальные клетки капилляров,  
 ■ Мез – мезенхимальные клетки стромы ворсин.

Наиболее высокая интенсивность реакции отмечена для VEGFR-2 (рис. 10), экспрессия которого превышает нормальные показатели в 2,4 раза в мезенхимальных клетках терминальных ворсин ( $p < 0,01$ ) и в 1,8 раза в эндотелиоцитах капилляров и клетках синцитиотрофобласта ( $p < 0,05$ ). Максимальные отличия экспрессии VEGFR-1 при СД 1 типа и нормальной физиологической беременности наблюдаются также в мезенхимальных клетках. Минимальные, но на 43,1% превышающие контрольные цифры ( $p < 0,05$ ), отмечаются в эндотелиальных клетках терминальных ворсин. В свою очередь, наиболее высокая (на 57,8% выше нормы) интенсивность реакции VEGFR-3 (рис. 11) выявлена в клетках синцитиотрофобласта, а наиболее низкая (но на 27,4% выше контроля) – в мезенхимальных клетках.



**Рис. 10. Выраженная экспрессия VEGFR-2 в элементах терминальных ворсин плаценты при сахарном диабете 1 типа.** Иммунопероксидазный метод, ув. 400.



**Рис. 11. Экспрессия VEGFR-3 в синцитиотрофобласте ворсин плаценты при сахарном диабете 1 типа.** Иммунопероксидазный метод, ув. 400.

Таким образом, в ткани плацент женщин с СД 1 типа отмечается неравномерное повышение экспрессии изученных рецепторов VEGF в

клеточных элементах терминальных ворсин. Подобное заключение подтверждается при анализе соотношений интенсивности экспрессии рецепторов и самого фактора роста (табл. 8).

**Таблица 8. Соотношение уровней интенсивности экспрессии VEGF и его рецепторов в структурах терминальных и зрелых промежуточных ворсин плаценты при сахарном диабете 1 типа и контрольной группе (M±m)**

Клетки	VEGFR-1 / VEGF		VEGFR-2 / VEGF		VEGFR-3 / VEGF	
	Контроль	СД	Контроль	СД	Контроль	СД
СЦТ	0,62±0,02	0,73±0,02*	0,50±0,02	0,69±0,02*	0,74±0,03	0,89±0,03*
ЭК	0,56±0,02	0,67±0,02*	0,46±0,02	0,69±0,02**	0,65±0,02	0,73±0,03*
Мез	0,53±0,02	0,95±0,03*	0,39±0,02	0,89±0,03**	1,39±0,05	1,67±0,06**

Примечания: СЦТ - синцитиотрофобласт, ЭК – эндотелиальные клетки капилляров, Мез – мезенхимальные клетки стромы ворсин; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

В ткани плацент женщин с СД 1 типа отмечается увеличение значений рассчитанных коэффициентов по сравнению с показателями при физиологической беременности. Следует отметить, различную степень повышения данных соотношений для разных типов клеток, что, видимо, свидетельствует о нарушении механизмов функционирования плаценты при СД 1 типа. Так, наиболее выраженные отклонения от нормальных показателей выявлены для VEGFR-2/VEGF (на 130,5%,  $p < 0,01$ ) и VEGFR-1/VEGF (на 78,9%,  $p < 0,05$ ) в мезенхимальных клетках терминальных ворсин. В эндотелиоцитах капилляров и клетках синцитиотрофобласта наибольшее повышение установлено для VEGFR-2/VEGF: на 47,8% и 36,8% соответственно ( $p < 0,05$ ).

В целом наблюдающиеся изменения в ткани плаценты женщин с СД 1 типа, характеризуются:

- несоответствием зрелости ворсин плаценты сроку гестации;
- преобладанием процессов ангиогенеза в ворсинах плаценты с ветвлением сосудов;
- незрелостью вновь образованных сосудов в ворсинах плаценты, что приводит к низкой степени васкуляризации ворсин;
- активацией экспрессии VEGF1,2 и 3 типов эндотелия сосудов ворсин плаценты.

## **ВЫВОДЫ**

1. У беременных с СД1 типа режим постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) позволяет достигать целевых показателей гликемии в более быстрые сроки и поддерживать их в ходе всего срока беременности в отличие от традиционного режима многократных инъекций инсулина (МИИ).
2. Оптимальная компенсация углеводного обмена ( $HbA_{1c} \leq 6,0\%$ ) на протяжении всей беременности сопровождается тенденцией к развитию меньшей частоты осложнений беременности у матери (плацентарной недостаточности, многоводия, синдрома задержки роста плода)
3. Оптимальная компенсация углеводного обмена ( $HbA_{1c} \leq 6,0\%$ ) в ходе беременности сопровождается достоверным снижением осложнений со стороны плода (недоношенности, макросомии, диабетической фетопатии, асфиксии, гипербилирубинемии).
4. Неудовлетворительный контроль гликемии ( $HbA_{1c} > 6,0\%$ ) во время беременности оказывает выраженное повреждающее воздействие на структуру плаценты (несоответствие зрелости ворсин сроку гестации, снижение степени васкуляризации ворсин с преобладанием не зрелых капилляров с малой суммарной площадью, утолщение синцитио-капиллярных мембран, уменьшение площади межворсинчатого пространства), что может приводить к нарушениям внутриутробного развития плода и впоследствии новорождённого.
5. Изменения структуры отдельных ворсин и ворсинчатого дерева в целом у женщин с СД 1 типа вызваны нарушением процессов плацентарного ангиогенеза, которые во многом обусловлены нарушениями экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и его рецепторов 1, 2 и 3 типов.

## **Практические рекомендации**

1. Интенсифицированная базис-болюсная инсулинотерапия в режиме ППИИ — оптимальный способ лечения пациенток с сахарным диабетом 1 типа во время беременности и родов.
2. Интенсифицированная базис-болюсная инсулинотерапия в режиме ППИИ позволяет в кратчайшие сроки достигнуть показателей гликемии, характерных для компенсации углеводного обмена, что является основанием для рекомендации перевода с режима МИИ на ППИИ в первом триместре беременных с декомпенсированным углеводным обменом.

## Список опубликованных работ

1. Есаян Р.М., Григорян О.Р., Пекарева Е.В. Роль компенсации углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом 1 типа в развитии перинатальных осложнений // Сахарный диабет – 2009. – №4(45). – С. 23-27.
2. Есаян Р.М., Дегтярева Е.И., Шестакова М.В. Помповая инсулиноterapia у пациенток с сахарным диабетом 1 типа в период беременности и родов [материалы конференции]. V Всероссийский диабетологический конгресс, Москва, Россия, 2010.
3. Есаян Р.М., Дегтярева Е.И., Шестакова М.В., Ткачёва О.Н. Постоянная подкожная инфузия инсулина при помощи инсулинового дозатора у пациенток с сахарным диабетом 1 типа в период беременности и родов [материалы конференции]. IV Региональный научный форум «Мать и дитя», Россия, Екатеринбург, 2010.
4. Есаян Р.М., Дегтярева Е.И., Шестакова М.В., Ткачёва О.Н. Лечение пациенток с сахарным диабетом 1 типа в период беременности и родов методом постоянной подкожной инфузии инсулина при помощи инсулинового дозатора [материалы конференции]. XI Всероссийский научный форум Мать и Дитя, Россия, Москва, 2010.
5. Giniyatullina E.N., Torshchoeva Ch.M., Esayan R.M. Kolegaeva O.I., Tkacheva O.N. Trevalens of gestational diabetes and its risk factor estimation (abstract from 13rd European Congress of Endocrinology, Rotterdam, Netherlands, 2011.).
6. Гиниятуллина Е.Н., Есаян Р.М., Колегаева О.И., Рагозин А.К., Торшхоева Х.М., Ткачёва О.Н. Результаты скрининга гестационного сахарного диабета (декабрь 2009-апрель 2010) [материалы конференции]. VI Ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация технологий и качества», Россия, Москва, 2011.
7. R. Esayan, E. Degtyareva, M. Shestakova. Insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes mellitus during pregnancy and labor (abstract from 6th International symposium on diabetes & pregnancy, Salzburg, Austria, March 24-26, 2011. Suppl. 514).
8. Е.А. Дубова, К.А. Павлов, Р.М. Есаян, М.Н. Наговицына, О.Н. Ткачева, М.В. Шестакова, А.И. Щёголев. Морфометрическая характеристика ворсин плаценты беременных, страдающих сахарным диабетом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2011.– Т. 151. – №5. – С.589-593.
9. Е.А. Дубова, К.А. Павлов, Р.М. Есаян, Е.И. Дегтярёва, М.В. Шестакова, А.И. Щёголев, Г.Т. Сухих. Фактор роста эндотелия сосудов и его

рецепторы в плаценте беременных, страдающих сахарным диабетом 1-го типа // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2011. – Т. 152.– № 9. – С. 337-341.

10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, Москва 2011, 5-й выпуск. (Есаян Р.М. в составе рабочей группы по подготовке рекомендаций).
11. Р.М. Есаян, Е.А. Дубова, К.А. Павлов, Е.Г. Бессмертная, М.В. Шестакова, А.И. Щёголев Проллиферативная активность клеток эндотелия трофобласта ворсин в плацентах женщин, страдающих сахарным диабетом 1 типа [материалы конференции]. Сборник VI Всероссийского конгресса эндокринологов, Россия, Москва, 2012, С.112.
12. A. Shegolev, E. Dubova, K. Pavlov, R. Esayan, E. Bessmertnaya, M. Shestakova, G. Sukhikh Placental VEGF and its receptors expression in diabetic pregnancies: Clinical and morphological correlations // Virchows Arch (2012) 461 (Suppl1): S47. (abstract from 24th European Congress of pathology, 8-12 september 2012, Prague.)
13. Esayan R.M., Bessmertnaya E.G., Shestakova M.V. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and (or) multiple daily insulin injections (MDI): carbohydrate metabolism and outcomes of pregnancy and labor (poster presentation and abstract from 7th International DIP Symposium - Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome & Pregnancy Florence, Italy, March 13-16, 2013- принято в печать).
14. Дедов И.И., Краснополский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет – 2012. – №4. – С.4-10. (Есаян Р.М. в составе рабочей группы)



## Список принятых сокращений

ДР	диабетическая ретинопатия
ИМТ	индекс массы тела
К1	степень васкуляризации ворсин
К2	отношение периметра ворсины к площади ее сечения
К3	отношение суммы периметров к сумме площадей капилляров терминальных ворсин
К4	отношение периметра ворсины к сумме периметров ее капилляров
ЛКС	лазерная коагуляция сетчатки
Мез	мезенхима
МИИ	множественные инъекции инсулина
ППИИ	постоянная подкожная инфузия инсулина
СД	сахарный диабет
СЗРП	синдром задержки роста плода
СЦТ	синцитиотрофобласт
ЭК	эндотелиальные клетки
СGM	непрерывное мониторирование гликемии
НbA <sub>1c</sub>	гликированный гемоглобин
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста
VEGFR-1	рецептор 1 типа сосудистого эндотелиального фактора роста
VEGFR-2	рецептор 2 типа сосудистого эндотелиального фактора роста
VEGFR-3	рецептор 3 типа сосудистого эндотелиального фактора роста
$\chi^2$	критерий «хи»-квадрат
<i>p</i>	критический уровень значимости, соответствующий вероятности нулевой гипотезы