



© Н.В. Боровик,  
О.Н. Аржанова

НИИ акушерства и гинекологии  
им. Д.О. Отта РАМН:  
отдел эндокринологии репродукции,  
Санкт-Петербург

## ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

■ Изучена динамика диабетической нефропатии и диабетической ретинопатии у 69 женщин с сахарным диабетом 1-го типа. Показано, что беременность не приводит к закономерному ухудшению диабетической нефропатии и диабетической ретинопатии. Появление у части женщин транзиторной макулопатии связано с учащением гипогликемических состояний.

■ **Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа; беременность; микрососудистые осложнения сахарного диабета

### Введение

Во время физиологической беременности формируется временный эндокринный орган — плацента, секретирующий в организм матери белковые и стероидные гормоны. С секрецией плацентарного лактогенного гормона связывают возрастание инсулинорезистентности [2]. С прогрессированием беременности происходят значительные изменения гемодинамики: увеличивается частота сердечных сокращений, минутный объем и сердечный выброс, возрастает диастолическое артериальное давление, достоверно увеличивается объем циркулирующей крови [7]. Скорость клубочковой фильтрации увеличивается на 40–60 % [17]. Наиболее частым осложнением беременности является гестоз, в патогенезе которого важная роль принадлежит нарушениям микроциркуляции [1, 5]. Все это может способствовать прогрессированию микрососудистых осложнений сахарного диабета 1-го типа во время беременности. Действительно, рядом авторов [9, 10, 12–14] было обнаружено утяжеление диабетической ретинопатии и нефропатии приблизительно у трети больных сахарным диабетом 1-го типа во время беременности. Е.Г. Бессмертная с соавт. [3] обнаружила прогрессирование диабетической ретинопатии во время беременности у 16,6 % больных с непролиферативной ретинопатией и у 30 % больных с пролиферативной ретинопатией. Именно поэтому нелеченная пролиферативная ретинопатия является абсолютным противопоказанием для сохранения беременности у женщин с сахарным диабетом 1-го типа. С другой стороны, группой авторов [11, 16] не было обнаружено негативного влияния беременности на микрососудистые осложнения сахарного диабета 1-го типа.

**Целью** настоящей работы явилось изучение влияния беременности на микрососудистые осложнения сахарного диабета 1-го типа в рамках проспективного исследования. Критериями исключения из исследования явились абсолютные противопоказания для пролонгирования беременности: диабетическая нефропатия с выраженной протеинурией более 3 г/сут, снижение скорости клубочковой фильтрации менее 40 мл/мин, наличие хронической почечной недостаточности, нелеченная пролиферативная ретинопатия, автономная нейропатия (гастроинтестинальная форма с неукротимой рвотой).

### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 69 беременных женщин с сахарным диабетом 1-го типа в возрасте от 19 до 38 лет (средний возраст —  $25,7 \pm 3,2$  года). Продолжительность диабета варьировала от 1 года до 26 лет и в среднем составила  $10,2 \pm 4,5$  года. До наступления беременности у 34 женщин ( $49,3 \pm 6,0$  %) имелась непролифе-

ративная ретинопатия, у 5 ( $7,2 \pm 3,1$  %) — препролиферативная ретинопатия (лазерная коагуляция сетчатки проведена до наступления беременности), у 4 ( $5,8 \pm 2,8$  %) — пролиферативная ретинопатия с неоднократной лазерной коагуляцией сетчатки до беременности. До наступления беременности у 16 женщин ( $23,2 \pm 5,1$  %) имела диабетическая нефропатия: у 9 ( $13,0 \pm 4,1$  %) на стадии микроальбуминурии, у 7 ( $10,1 \pm 3,6$  %) на стадии протеинурии (все больные до беременности получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента). У 14 ( $20,3 \pm 4,8$  %) женщин беременность была запланирована. Все больные во время беременности получали функциональную (базис-болюсную) инсулинотерапию. Наиболее часто из сопутствующих заболеваний встречался хронический пиелонефрит (59,4 % случаев). Патология щитовидной железы присутствовала у 37 женщин: у 19 — диффузный нетоксический зоб, у 13 — аутоиммунный тиреоидит, у 3 — компенсированный тироксином первичный гипотиреоз и у 2 — узловой нетоксический зоб. Более половины женщин (35) в анамнезе имели одну или более беременностей, из них: у 6 случился самопроизвольный выкидыш, у 5 — неразвивающаяся беременность раннего срока, у 13 — прерывание беременности по медицинским показаниям в связи с декомпенсированным сахарным диабетом. Для оценки стадии диабетической ретинопатии использовали классификацию E. Kohner и M. Porta [15], для определения стадии диабетической нефропатии — классификацию С.Е. Mogensen [4]. Состояние глазного дна оценивали методом прямой офтальмоскопии и биомикроскопии сетчатки с помощью асферических линз (обследование проводилось врачом городского диабетологического центра Е.Л. Рутенбург). Функциональное состояние почек оценивали на основании: экскреции альбумина с мочой (иммуноферментный метод и полуколичественный метод с помощью тест-полосок «Micral Test» производства фирмы «Boehringer Mannheim», Австрия), суточной протеинурии, скорости клубочковой фильтрации по методу Реберга–Тареева. Все исследования проводили до беременности, в каждом триместре беременности и через 6 месяцев после родов. Компенсацию сахарного диабета оценивали по показателям суточной гликемии (измерения проводили на анализаторе «Биосен-5030», Германия, глюкозооксидазным методом), по уровню HbA<sub>1c</sub> (метод ионообменной хроматографии с использованием анализатора «Diastat», США). При компенсации диабета уровень глюкозы в крови натощак был в пределах 3,3–5,5 ммоль/л, через 2 часа после еды не превышал 6,7 ммоль/л, а уровень HbA<sub>1c</sub> был менее 6 % [6]. Гликированный ге-

моглобин определяли до беременности, во время беременности и после родов с частотой измерения 1 раз в 2 месяца.

Статистический анализ результатов осуществляли путем оценки параметров распределения первичных данных, рассчитывали среднее арифметическое значение ( $X$ ), среднее квадратическое отклонение отдельных наблюдений ( $S_0$ ) и ошибку среднего арифметического ( $S_x$ ). Для определения нелинейных зависимостей использовали коэффициент ранговой корреляции Кендалла — тау (Kendall  $\tau_b$ ). При анализе достоверности полученных данных использовался 95 % доверительный интервал. Обработку данных проводили с использованием пакета средств статистического анализа SPSS 11.0 for Windows, с последующим применением программ офисного пакета MS Excel и Word.

## Результаты и их обсуждение

Во втором триместре беременности наблюдалось ухудшение ретинопатии у 6 женщин с непролиферативной ретинопатией ( $17,6 \pm 6,5$  %), у 3 больных произошло увеличение количества микроаневризм и ретинальных геморрагий, у 3 других появилась экссудативная форма макулопатии (рис. 1), по поводу чего была выполнена лазерная коагуляция сетчатки. Появление изменений на глазном дне совпало со снижением среднесуточной гликемии и учащением эпизодов гипогликемии. Скорость клубочковой фильтрации (рис. 2) несколько снижалась во II триместре беременности. Усиление протеинурии (рис. 3) в III триместре беременности наблюдалось у 27 женщин ( $39,1 \pm 5,9$  %). Из 69 женщин гестоз диагностировали у 62 ( $89,9 \pm 3,6$  %). Отеки беременных выявлены у 50 женщин ( $72,5 \pm 5,4$  %), нефропа-

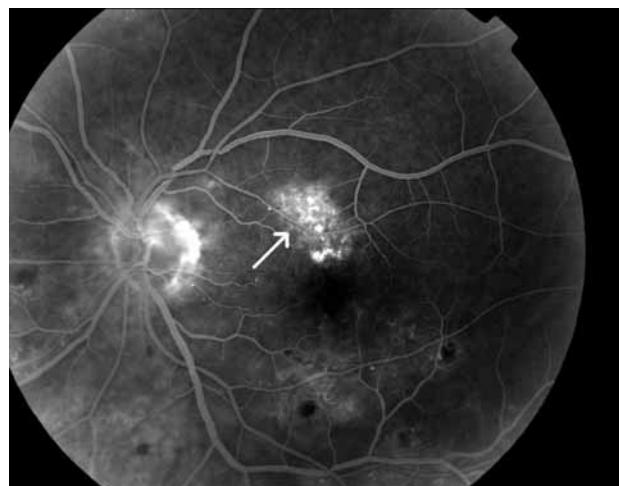


Рис. 1. Флюоресцентная ангиограмма глазного дна больной с макулярным отеком, развившимся во время беременности (стрелкой указана зона отека)

Таблица

## Суточная протеинурия у беременных женщин с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от наличия гестоза и микрососудистых диабетических осложнений

Показатель 1	Показатель 2	r	p	n
Суточная потеря белка с мочой (III триместр)	Степень выраженности гестоза	0,51	< 0,001	63
Диабетическая нефропатия до беременности	Суточная потеря белка с мочой (III триместр)	0,59	< 0,001	63
Суточная потеря белка с мочой (до беременности)	Суточная потеря белка с мочой (через 6 месяцев после родов)	0,50	< 0,001	61
Суточная потеря белка с мочой (III триместр)	Стадия диабетической ретинопатии (II триместр)	0,50	< 0,001	68

тия беременных — у 7 ( $10,1 \pm 3,6$  %), преэклампсия — у 5 ( $7,2 \pm 3,1$  %). Частота гестоза в популяции обычно составляет 18–22 % [8]. У больных сахарным диабетом гестоз осложняет беременность значительно чаще (в 67,7 %) [5, 6]. При этом найдена прямая зависимость между уровнем среднесуточной гликемии в первой половине беременности и степенью тяжести гестоза [6]. В таблице представлены данные, указывающие на стойкую корреляционную связь суточной протеинурии в III триместре беременности с тяжестью гестоза. Также выявлена высокоустойчивая связь ( $p < 0,001$ ) между суточной протеинурией в III триместре беременности и выраженностью

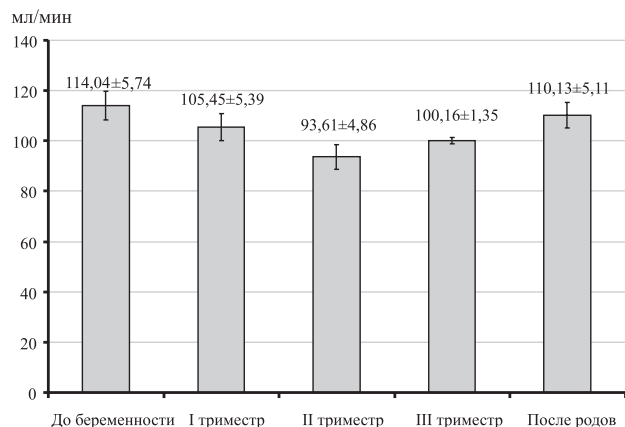


Рис. 2. Скорость клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом 1-го типа

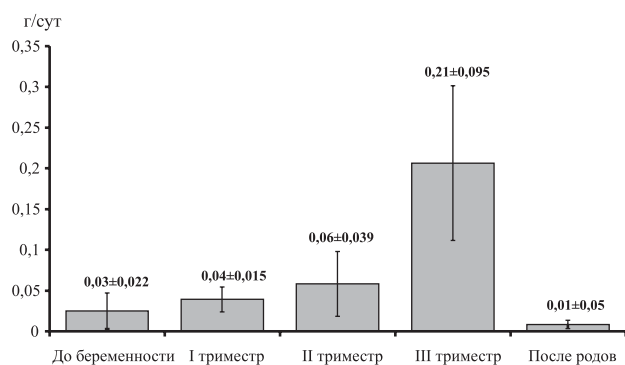


Рис. 3. Динамика суточной протеинурии у больных сахарным диабетом 1-го типа

микрососудистых осложнений сахарного диабета. Таким образом, развитие гестоза связано не только с декомпенсацией сахарного диабета, но и с наличием его микрососудистых осложнений.

Срок родоразрешения у наблюдавшихся нами больных составил  $36,5 \pm 1,8$  недель. Путем оперативного родоразрешения беременность завершилась у 38 женщин. В одном случае у женщины с пролиферативными сосудистыми осложнениями сахарного диабета и преэклампсией произошла антенатальная гибель плода в 35 недель беременности. Родилось 68 живых детей. Масса тела новорожденных составила в среднем  $3473 \pm 169$  г, макросомия выявлена у 15 ( $22,1 \pm 5,0$  %). Частота врожденных пороков развития плода составила  $2,9 \pm 2,0$  %, в 2 случаях диагностирован дефект межжелудочковой перегородки.

При обследовании через 6 месяцев после родов состояние глазного дна, а также показатели функции почек возвращались к исходным.

## Выводы

1. Беременность не приводит к необратимому ухудшению диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии.
2. Возрастание протеинурии в III триместре беременности связано с присоединением гестоза.
3. Инсулинотерапия, сопровождающаяся эпизодами гипогликемии, может приводить к появлению транзиторной макулопатии, что является дополнительным аргументом в пользу строгой компенсации сахарного диабета до наступления беременности.

## Литература

1. Айламазян Э.К. Планирование беременности при сахарном диабете / Айламазян Э.К., Петрищев Н.Н., Мозговая Е. В. // Акуш. и гин. — 2000. — № 3. — С. 35–40.
2. Беременность и сахарный диабет / Алипов В.И., Потин В. В., Купцов Г.Д. [и др.] // Вестник АМН. — 1989. — № 5. — С. 43–50.
3. Бессмертная Е.Г. Мониторинг диабетической ретинопатии у беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа: автореф. дис...канд. мед.наук. — М., 2001.
4. Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: руководство для врачей / Дедов И.И., Шестакова М.В. — М.: Универсум Пабл., 2000. — 239 с.

5. *Евсюкова И.И.* Сахарный диабет: беременные и новорожденные / Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. — СПб., 1996. — 268 с.
6. Интенсивная инсулинотерапия при различных типах сахарного диабета у беременных / Ланцева О.Е., Купцов Г. Д., Потин В.В. [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1997. — № 3. — С. 89–94.
7. *Макаров О.В.* Особенности центральной гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией / Макаров О. В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. // Акуш. и гин. — 2003. — № 4. — С. 18–22.
8. *Токова З.З.* Гестоз, нерешенные вопросы (обзор литературы) / Токова З.З. // Проблемы репродукции. — 2004. — № 2. — С. 46–51.
9. DCCT Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23. — P. 1084–1091.
10. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency / Purdy LP., Hantsch C.E., Molitch M.E. [et al.] // *Diabetes Care*. — 1996. — Vol. 19. — P. 1067–1074.
11. Long-term effects of pregnancy on diabetic complications / Kaaja R., Sjoberg L., Hellsted T. [et al.] // *Diabet. Med.* — 1996. — Vol. 13, N 2. — P. 165–169.
12. Metabolic control and the progression of retinopathy / Chew E.J., Mills J.L., Metzger B.E. [et al.] // *Diabetes Care*. — 1995. — Vol. 18. — P. 631–637.
13. Outcome of pregnancy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy with moderate renal impairment / Mackie A.D., Doddridge M.C., Gamsu H.R. [et al.] // *Diab. Med.* — 1996. — Vol. 13. — P. 90.
14. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy / Gordon M., Landon M.B., Samuels P. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 87. — P. 401.
15. *Porta M.* Screening of retinopathy in Europe / Porta M., Kohner E. // *Diab. Med.* — 1991. — Vol. 8. — P. 197–198.
16. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy / Rossing K, Jacobsen P., Hommel E. [et al.] // *Diabetologia*. — 2002. — Vol. 45, N 1. — P. 36–41.
17. Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy / Sturgiss S.N., Dunlop W., Davison J.M. [et al.] // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 8. — P. 209–234.

Статья представлена В.В. Потиним  
НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН,  
Санкт-Петербург

#### PREGNANCY ASSOCIATED VASCULAR COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS

Borovik N.V., Arjanova O.N.

■ **Summary:** Dynamics of diabetic nephropathy and diabetic retinopathy in 69 women with diabetes mellitus type 1 was studied. It was shown that pregnancy doesn't lead to aggravation of diabetic nephropathy and diabetic retinopathy. Manifestation of transit maculopathy in some women was related to higher hypoglycemic condition rate.

■ **Key words:** diabetes mellitus type 1, pregnancy, microvascular complications of diabetes mellitus