- 9. Fein F. S., Kornstein L. B., Strobeik J. E. // Circulat. Res. 1980. Vol. 47. P. 922-933.
- Nador F., De Martini M., Binda A. et al. // Amer. Heart J. 1984. – Vol. 108. – N 1. – P. 38-43.
- Penpargkul S., Schaibe T., Liptinsoi T., Scheuer J. // Circulat. Res. - 1980. - Vol. 47. - P. 911-921.
- Regan T. J., Lyons M. M., Ahmed S. S. et al. // J. clin. Invest. – 1977. – Vol. 60. – P. 885-899.

Поступила 06.10.94

S. B. Zhuplatov and V. V. Trusov — CARDIODYNAMICS IN DIABETES MELLITUS

Summary. Ninety-six patients with diabetes mellitus were examined, 37 of these were included in group 1, the rest ones in whom diabetes was combined with coronary disease were included in group 2. Echocardiography revealed appreciable deceleration of the relaxation of the posterior wall of the myocardium in both groups. All patients presented with a reduced index of myocardial viability — by 32 and 58,6%, respectively. Besides disturbed diastolic function, group 2 patients developed deterioration of the systolic function of the myocardium.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-055.2-06:618.179-07

И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, А. А. Бердыклычева

## ФЕРТИЛЬНОСТЬ ЖЕНШИН С ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова

В мировой литературе отмечается отчетливая тенденция к увеличению числа беременных, больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСЛ).

В доинсулиновый период беременность была возможна лишь у 5% больных сахарным диабетом (СД) и представляла реальную угрозу для жизни женщины [1]. Смертность среди матерей достигала 30% [4, 11], уровень перинатальной смертности составлял 40-60% [4].

Достижения диабетологии последних лет позволяют поддерживать уровень гликемии и другие ключевые метаболические маркеры СД в оптимальных пределах, что способствует повышению возможности зачатия у женщин, обеспечению благоприятных условий для внутриутробного развития плода, равно как и резкому снижению риска развития врожденных уродств.

Показательно, что риск повторного возникновения ИЗСД в потомстве значительно ниже, чем предполагалось ранее. При наличии ИЗСД у одного из родителей он составляет 7-10% [1], причем риск является большим в случае болезни ИЗСД отца, а не матери ( $10,26 \pm 1,76$  и  $5,28 \pm 1,49\%$  соответственно) [15].

Материнская смертность в нынешних условиях стала крайне редкой, но снижение перинатальной смертности идет не столь быстрыми темпами. Полагают, что принципиально можно снизить до 2-3% ее показатели, которые будут включать несовместимые с жизнью пороки развития и случаи антенатальной гибели по невыясненным причинам [1]. Число аномалий плода зависит от степени декомпенсации СД в период зачатия и на ранних стадиях беременности, а также от степени тяжести ангиопатий у матери, достигая в целом 6-8% [9]. Преобладающими являются пороки развития сердечно-сосудистой, центральной нервной и костной систем [9].

Целью работы явились оценка фертильности женщин, больных ИЗСД, и статистическая характеристика исходов беременности у них. Поставленные вопросы изучались на основании анализа историй болезни женщин, наблюдавшихся в

Эндокринологическом научном центре РАМН с 1978 по 1991 г.

## Материалы и методы

Проанализированы данные анамнеза 279 женщин в возрасте 25-54 лет. Нижней возрастной границей стал 25-летний возраст, поскольку очевидно, что в среднем по популяции после 25 лет женщина, как правило, ведет регулярную половую жизнь и у нее появляются возможность и желание иметь детей. Если у обследуемых женщин были беременности и до 25 лет, их исходы также учитывались при общем анализе исходов беременностей. Средний возраст женщин составил 33,6 ± 6.9 гола.

Алительность СД ко времени наблюдения в среднем равнялась 12.0 ± 7.7 года, минимальная — 1 год, максимальная — 34 года. Женщины в среднем имели нормальное соотношение роста и массы тела, индекс Брока составил 0.9-1.1%.

Диабетическая ретинопатия ко времени наблюдения была отмечена у 56,6% больных, нефропатия — у 20,4%.

В соответствии с задачами исследования рассматривалась как вся группа женщин, так и в сравнении женщины с различными нарушениями менструального цикла и без таковых в анамнезе, далее женщины с дебютом СД до менархе и дебютом СД после менархе.

Тактика инсулинотерапии у этих больных соответствовала представлениям 80-х годов об адекватности заместительной терапии при ИЗСД.

Других форм эндокринопатий (поражение коры надпочечников, заболевания гипоталамо-гипофизарного происхождения, гипотиреоз), вызывающих бесплодие, в группе выбранных женщин не отмечено. Сопутствующие СД гинекологические заболевания были диагностированы у 24 (8,6%) женщин. Чаще всего это был хронический сальпингоофорит — у 68% женщин с гинекологическими заболеваниями.

#### Разультаты и их обсуждение

Понятие "фертильность" у женщин включает в себя возможность оплодотворения и возможность выносить беременность.

В первой части работы анализировалась потенциальная возможность оплодотворения у женщин с ИЗСД.

Самостоятельно, без какого-либо терапевтического воздействия. беременность наступила у 181 (64,8%) женщины из 279. На фоне лечения по поводу бесплодия беременности отмечены у 3 (1,1%) женщин. Различные виды контрацепции использовали 9,3% женшин. Среди женщин, ведущих половую жизнь и не пользующихся контрацепцией, 12,9% не имели беременностей. Из этого числа 7 женщин страдали гинекологическими заболеваниями, в том числе 4 — хроническим сальпингоофоритом, 3 — синдромом поликистозных яичников. Без учета этих 7 случаев не имели беременностей всего 9,8% женщин, больных ИЗСД. В историях болезней 7% женщин, не имевших беременности, не было сведений о наличии половой жизни или использовании каких-либо методов контрацепции.

Среди женщин, не имевших беременностей, у 41.3% не было каких-либо нарушений менструального цикла в анамнезе, а у 58,7% женщин были нарушения: опсоменорея (ОП) — менструальный цикл длительностью более 36 дней, вторичная аменорея (АМ2) — отсутствие менструаций в течение 6 мес и более, иногда дисфункция по типу сочетания ОП с короткими (менее 24 дней) циклами. Наиболее частым типом нарушений была ОП. Первичной аменореи у женщин старше 25 лет не наблюдалось.

Среди женщин, имевших в анамнезе AM2, самостоятельно беременность наступала лишь у 10,7%, у данных женшин менструальный цикл перед беременностью нормализовался либо менструации появлялись как таковые, но сохранялись нарушения по типу ОП. Среди женщин с нарушениями менструального цикла в анамнезе по типу ОП беременность наступала значительно чаще — у 35,2%, у половины из них до беременности наблюдалась нормализация менструального цикла. 64,8% женщин беременностей не имели, из них у 47,8% были указания на использование различных методов контрацепции.

Таким образом, в условиях отсутствия контрацепции 33,7% женщин с нарушением цикла по типу ОП и 89,3% женщин с нарушением цикла по типу AM2 в анамнезе не беременели. Очевидно, что эти показатели значительно и достоверно выше, чем в целом по группе (p < 0.001).

Для оценки влияния времени возникновения СД на возможность зачатия женшины были разделены на 2 группы: с дебютом СД до менархе (72 женщины) и с дебютом СД после менархе (207 женщин).

В 1-й группе не имевшие беременностей женщины без сопутствующих СД гинекологических заболеваний, ведущис половую жизнь и не пользующиеся контрацепцией, составили 14,2%, а во 2-й группе — 7%. Различие статистически достоверно (p < 0.05). Таким образом, можно констатировать более высокий процент инфертильности женщин 1-й группы, т.е. группы с ранним началом СЛ.

Далее в работе анализируется 2-й фактор фертильности, т.е. возможность выносить беременность.

В табл. І представлено соотношение различных исходов беременностей у женщин с ИЗСД и в популяции.

Поскольку в историях болезни нередко отсутствует четкая хронология появления осложнений, не представлялось возможным анализиро-

Исхолы беременности у женщин с ИЗСД и в популяции (в % к сумме всех беременностей)

Исход беременности	Женшины с ИЗСД	В популяции
Самопроизвольный аборт	11.86	10-20
Искусственный аборт	49,88	30-70
Живые поворожденные	28,08	60-80
Мертворожденные	9,2	0,25-1,5

<sup>\*</sup> По данным авторов [2, 5, 7, 8, 12]

Таблица 2

Показатели фертильности у женнин с ИЗСД в зависимости от возраста, в котором проявилось заболевание

Возраст начала женши	Количество	Частота, %	
	женшин, имевших беременности, %	самопроизвольных эбортов*	мертворождении
1-10	26,1	18	9,8
11-19	31,65	9.8	8,3
20-30	59,3	13	4,9
31-40	42.8	14	()

<sup>\*</sup> Показатели по отношению к сумме всех беременностей. бывших у женщии каждой группы; p < 0.001.

вать влияние степени выраженности осложнений на течение беременности и родов.

Наиболее частым исходом беременности у женщин с СД был искусственный аборт, сделанный как по желанию женщины, так и по медицинским показаниям с учетом, вероятнее всего, имеющихся осложнений СД и наличия СД как такового.

Значительно в сравнении с общепопуляционным количество мертворождений, однако частота рождения жизнеспособных детей у женщин с СД в 3 раза превышает случаи мертворождения.

У женщин с нарушениями менструального цикла в анамнезе чаще отмечались такие неблагоприятные исходы беременностей, как выкидыши, перинатальная смертность детей, однако данные различия в группах с нарушениями менструального цикла и в группе без патологии не были достоверны. Таким образом, фертильность у женщин с нарушениями менструального цикла в анамнезе можно считагь сниженной в основном за счет снижения возможности оплодотворения.

Выявлялась закономерность увеличения числа женщин, имевших беременности, с увеличением возраста клинической манифестации СД. Наименьшее число женщин, имевших беременности, было в случаях дебюта СД до 10-летнего возраста. У этих же женщин чаще отмечались рождение мертвых плодов и самопроизвольные аборты (табл. 2).

По методике Н. С. Соколовой для определения показателей по отношению ко всему населению |7| проанализированы следующие параметры. Соотношение между благоприятными и неблагоприятными исходами беременностей:

роды, закончившиеся рождением живого плода: роды, закончившиеся мертворождением. + случаи патологического протекания беременности

(внематочная, неразвивающаяся беременности) + самопроизвольные и искусственные аборты.

Данное соотношение оказалось равным 1:2,6. Соотношение, которое может приближенно охарактеризовать долю желанных беременностей:

(роды, закончившиеся рождением живого плода. + роды, закончившиеся мертворождением, + случаи патологического протекания беременности + случаи самопроизвольных абортов): (беременности, закончившиеся искусственным абортом).

Данное соотношение оказалось равным 1,03:1.

В случаях наличия достоверных сведений о сроках абортов обращало внимание значительное преобладание (72%) поздних сроков самопроизвольных абортов — после 10 нед беременности либо в переходные сроки — на 9-10-й неделе и зачастую столь же поздние сроки искусственных абортов, что может быть связано с усугублением клинических проявлений СД именно в эти сроки беременности.

Самопроизвольных абортов отмечалось больше всего в возрасте до 21 года, возможно, причиной является позднее становление половой функции у женщин с ИЗСД. Количество родов, закончившихся рождением живых плодов, было наибольшим у женщин 21-25 лет.

Представлялось интересным выяснить, как влияло на исходы беременностей при СД, на соотношение доли желанных и нежеланных беременностей наличие у женщин детей до возникновения СД. Данный вопрос изучался во 2-й группе женщин с дебютом СД после менархе, о которых было известно, что они ведут половую жизнь.

В группе женщин, не имевших детей до развития у них СД, соотношение доли желанных и нежеланных беременностей, вычисленное по вышеназванному принципу, оказалось равным 3:1, а в группе женшин, уже имевших детей к началу клинической манифестации СД, оно составляло 1:3,5. Наибольшее количество беременностей в 1-й группе закончилось родами (64%), а во 2-й группе — искусственными абортами (76%).

Таким образом, вероятно, опасаясь за здоровье будущего ребенка и собственное самочувствие, женщина чаще прерывает беременность абортом, если у нее уже есть дети. Причем тяжесть состояния не оказывала заметного влияния на исход при таком разделении на группы, поскольку в случаях беременностей, закончившихся абортами, у женщин 2-й группы среднетяжелое течение СД встречалось в 2 раза чаще, а в случаях беременностей, закончившихся родами, у женщин 1-й группы частота среднетяжелого течения СД почти не превышала частоту тяжелого течения заболевания.

По данным разных авторов, частота бесплодных браков в стране колеблется от 8 до 18%, в среднем составляя 10% [5]. Некоторые авторы приводят более низкие либо, наоборот, более высокое цифры по отдельным регионам страны [3, 10]. Отмечается приблизительно равная доля чисто мужского и женского бесплодия [6]. Ряд авторов указывают, что частота женского беспло-

дия в 2-3 раза превышает частоту мужского бесплодия [5].

Учитывая показатели фертильности женщин с ИЗСД, приводимые в прошлые годы, можно отметить тенденцию к их увеличению. В большей степени на данный момент фертильность женщин с ИЗСД увеличивается за счет возрастания возможности оплодотворения. Исходы возникающих у женщин с ИЗСД беременностей оставляют желать лучшего, хотя, конечно, и в этом плане есть тенденция к увеличению числа благоприятных исходов.

Обращает внимание очень незначительное число женщин, лечившихся по поводу бесплодия и забеременевших на фоне этого лечения. В свете данных о доли желанных беременностей у женщин, не имевших детей до появления СД, и об отсутствии заметного влияния на этот показатель тяжести заболевания, думается, что в большей степени это связано с ориентацией больных на распространенное в прошлые годы мнение врачей о нежелательности беременности для женщин с СД в любых случаях.

Можно ожидать, что по мере увеличения числа больных, находящихся на современной интенсифицированной инсулинотерапии, обученных самоконтролю, будут возрастать как частота благоприятных исходов беременности у женщин с ИЗСД, так и число женщин, обращающихся за медицинской помощью по поводу нарушений менструального цикла и бесплодия.

Как такового поколения больных, получающих интенсифицированную заместительную терапию и обученных самоконтролю и самолечению с начала репродуктивного возраста либо в течение продолжительного периода этого возраста, еще нет, и глобально сравнивать описываемую группу с подобными больными пока рано, но в литературе появляются сообщения с выводами о значительно лучших и даже сравнимых с общепопуляционными исходах беременности у подобных больных, сделанными на основании непосредственных наблюдений за беременными женщинами с хорошо контролируемым СД [11]. Сообщалось о снижении частоты самопроизвольных абортов при постоянной адекватной коррекции нарушений углеводного обмена в период, предшествовавший беременности и в ее первые недели [13], об отсутствии различий в риске возникновения выкидышей у здороных женщин и у женщин с компенсированным ИЗСД [14].

Трудной проблемой до сих пор остается предупреждение врожденных аномалий и макросомии плода.

### Выводы

- 1. Фертильность женщин с ИЗСД сравнима с таковой в общей популяции.
- 2. У женщин с ранним началом ИЗСД, до пубертатного возраста, достоверно ниже частота возникновения беременностей и, таким образом, возможность зачатия достоверно ниже, чем у женщин, у которых ИЗСД возник после менархе и становления половой функции организма.

- 3. Наименьшая фертильность выявлена у женшин с началом СД в возрасте до 10 лет за счет возможности как оплодотворения, так и выносить беременность и родить жизнеспособного ребенка.
- 4. Частота самопроизвольных абортов у женщин с ИЗСД не имеет значительных отличий от таковой в общей популяции. В сравнении с общепопуляционной повышена частота мертворождений.
- 5. Доля желанных беременностей у женщин с ИЗСД выше, чем нежеланных, особенно при отсутствии у женщин детей до начала заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1. Алипов В. И., Потин В. В., Купцов Г. Д. // Вести. АМН СССР. 1989. № 5. С. 43.
- Данилов И. А. // Здравоохр. Рос. Федерации. 1972. № 6.
  С. 26.
- 3. *Омаров С., Магомедов Ю. И.* // Современные вопросы репродуктологии. Тбилиси, 1988. С. 25.
- 4. *Педерсен Е.* Диабет у беременной и ее новорожденный. М., 1979.
- Попов А. А. // Здравоохр. Рос. Федерации. 1983. № 12. С. 18.
- 6. Руководство по андрологии / Под ред. О. Л. Тиктинского. Л., 1990.
- 7. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности. М., 1986.
- Соколова Н. С. // Здравоохр. Рос. Федерации. 1970. № 3. — С. 38.

- 9. Шехиман М. М. Экстрагенитальная натология и беременность. Л., 1987.
- 10. Хазлова В. В., Елуштейн Л. Я. // Современные вопросы репродуктологин. Тбилиси, 1988. С. 31.
- 11. Barss V. A. // Mend. Clin. N. Amer. = 1989. = Vol. 73, N 3. = P 685
- Burkart IV. et al. // Geburtsh. u. Frauenheilk. 1989. Bd 49, N 2. -S. 149.
- Dicker D., Feldberg D., Samuel N. et al. // Amer. J. Obstet. Gynec. - 1988. - Vol. 158, N 5. - P. 1161.
- 14. Mills J. L., Simpson J. L., Driscoll Sh. G. // New Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 319, N 25. – P. 1617.
- Rjasanowski I. Heinke P., Michaelis D., Kuza-Jewa T. L. // Exp. clin. Endocr. = 1990. – Vol. 95, N 1. – P. 91.

Поступпла .06,94

#### I. I. Dedov, G. A. Melnichenko, and A. A. Berdyklycheva — IIIR TILITY OF WOMEN WITH INSULIN-DEPENDENT DIABL TES MELLITUS

Summary. Fertility of women suffering from insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and outcomes of pregnancy in them were analyzed on the basis of case histories of 279 women aged over 25 administered traditional nonintensified insulin therapy. No appreciable differences in the fertility of these women in comparison with that in the general population were revealed. The possibility of conception is increased if IDDM manifests after menarche and maturation of the sexual function. Fertility was the lowest in diabetic women in whom the disease manifested before the age of 10 years. Induced abortions were the most frequent outcomes of pregnancy in diabetic women. The incidence of spontaneous abortions in diabetic women was virtually the same as in the population at large. The incidence of stillbirths is evidently increased in comparison with that in the general population.

© М. И. БАЛАБОЛКИН, Л. В НЕДОСУГОВА, 1995 УДК 616.379-008.64-085.31:547.495.2

М. И. Балаболкин, Л. Б. Недосугова

# ПРИМЕНЕНИЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОЙ ГЕНЕРАЦИИ И МЕСТО ГЛЮРЕНОРМА В ТЕРАПИИ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Кафедра эндокринологии ФППО ММА им. И. М. Сеченова

История открытия сахаропонижающего действия сульфаниламидов связана с именем М. Loubatieres, который в 1941 г. описал гипогликемизирующее действие сульфаниламидов при лечении больных, страдающих пневмонией. В последующие годы (1942-1946) в этой лаборатории было подробно изучено сахаропонижающее действие сульфаниламида глипротиазола, или препарата 2254 RP (p-aminobentenesulfamido-isopropyl-thiodiazole).

Было установлено, что гипогликемизирующее действие гликопротиазола проявляется лишь у животных с интактной поджелудочной железой. Такой эффект отсутствовал у депанкреатэктомированных животных. Это и позволило авторам считать, что указанный препарат оказывает специфическое "бета-цитотропное" влияние. Однако, несмотря на это, сульфаниламиды из-за выраженного бактериостатического эффекта для лечения больных сахарным диабетом не применялись.

В 1956 г. были опубликованы клинические и экспериментальные данные о сахаропонижа-

ющем эффекте производного сульфаниламидного препарата толбутамида (1-butyl-3-paratolyl-sulfonylurea), относящегося к группе сулфонилмочевинных препаратов. Почти одновременно были опубликованы данные о сахаропонижающем эффекте и других препаратов сульфонилмочевины.

Можно без преувеличения сказать, что 1956-1957 гг. являются "эрой пероральной сахаропонижающей терапии" для больных сахарным диабетом ІІ типа (инсулиннезависимый диабет). Ее можно сравнить с "эрой (1921-1922) инсулинотерапии" для больных сахарным диабетом І типа.

В 1969 -1972 гг. обстоятельно описаны сахаропонижающие препараты, которые эффективны в дозах, в 20-100 раз меньших по сравнению с толбутамидом, и которые в дальнейшем получили название сульфонилмочевинных препаратов второй генерации [2] (табл. 1).

Сульфонилмочевинные препараты оказывают центральное и периферическое действие. Центральное действие препаратов проявляется стимуляцией секреции и высвобождением инсулина