

сыворотки крови больных СД I типа. Вопрос о роли эндогенного инсулина в атерогенезе остается открытым.

Выводы

1. Атерогенность сыворотки крови больных сахарным диабетом (СД) I типа не связана с дозой экзогенного инсулина и длительностью его применения. Назначение инсулина больным с вновь выявленным СД I типа не влияет на атерогенный потенциал сыворотки крови.

2. Инсулин не влияет на рост и пролиферацию клеток в тканевых культурах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berger S. L. // Meth. Enzymol.— 1979.— Vol. 5.— P. 486—494.
2. Chazov E. I., Tertov V. V., Orekhov A. N. // Lancet.— 1988.— Vol. 2.— P. 595.
3. Ducimetiere P., Eschwege E., Papoz L. et al. // Diabetologia.— 1980.— Vol. 19.— P. 205—210.
4. Hara A., Radin N. S. // Analyt. Biochem.— 1978.— Vol. 90.— P. 420.
5. Kannell W. B., McGee D. L. // Diabet. Care.— 1979.— Vol. 2.— P. 920—926.
6. King G. L., Buzney S. M., Kahn R. C. et al. // J. clin. Invest.— 1983.— Vol. 71.— P. 974—979.
7. Ledet T. // Diabetes.— 1976.— Vol. 25.— P. 1011—1018.
8. Lowry G. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. // J. biol. Chem.— 1951.— Vol. 193.— P. 265—275.

9. Orekhov A. N., Tertov V. V., Novikov I. D. et al. // Exp. molec. Path.— 1985.— Vol. 41.— P. 117—137.
10. Slavina I. S., Madanat A. V., Pankov Y. A. et al. // New Engl. J. Med.— 1987.— Vol. 317.— P. 836.
11. Stout R. W., Bierman E. L., Ross R. // Circulat. Res.— 1975.— Vol. 36.— P. 319.
12. Stout R. W. // Diabetologia.— 1979.— Vol. 16.— P. 141—150.
13. Stout R. W. // Lancet.— 1987.— Vol. 1.— P. 1077—1079.

Поступила 02.12.92

M. M. Shagayeva, I. A. Sobenin, L. S. Slavina, A. N. Orekhov —
ATHEROGENIC POTENTIAL OF THE BLOOD SERUM
IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

The task of this research was to study exogenous insulin effect on blood serum atherogenic potential in patients with type I diabetes mellitus. Under study were relationship between blood serum atherogenic potential in diabetics and daily insulin dose and duration of therapy, as well as exogenous insulin effect on the major atherosclerotic manifestations in tissue cultures, such as intracellular cholesterol content in cultured cells and labeled thymidine incorporation in cellular nuclei DNA. Blood serum atherogenicity did not correlate with insulin dose and duration of insulin therapy both in adult patients and children. Insulin prescription to newly detected patients with type I condition did not influence blood serum atherogenic potential. Exogenous insulin did not influence the major atherosclerotic manifestations at the cellular level, namely, on intracellular cholesterol content in cultured cells and these cells proliferative activity; it had no influence on blood serum atherogenic potential of the patients with type I condition.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-06:618.3]-67:[618.33+616-053.31]-037

В. А. Петрухин, М. В. Федорова, Ю. А. Князев, И. П. Ларичева, С. А. Витушко,
Ю. Б. Котов, В. Л. Гришин

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ ГОРМОНОВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА С ЦЕЛЬЮ ПРОГНОЗА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии (дир.— проф. В. И. Краснопольский)

Диспансерное наблюдение за больными сахарным диабетом (СД) и современные методы инсулинотерапии привели к некоторому улучшению компенсации данного заболевания в популяции, вследствие чего стало возможным вынашивание беременности у женщин с более тяжелыми формами СД. Однако частота осложнений СД и беременности остается высокой, они трудно поддаются коррекции и требуют индивидуального ведения беременной.

С первых дней гестации СД оказывает отрицательное влияние на плод и приводит к выраженным нарушениям его внутриутробного развития (диабетическая фетопатия, внутриутробная инфекция, пороки развития и др.), высокой постнатальной заболеваемости и смертности [1, 3, 8, 10]. Достижение нормогликемии в процессе беременности не исключает полностью развития данных осложнений [2, 6] в связи с изменениями структуры и функции плаценты.

Для предупреждения развития акушерских осложнений и осложнений СД необходимы прогноз и ранняя диагностика нарушения фетоплацентарного комплекса (ФПК), своевременное начало лечения.

В акушерской практике проводится поиск адек-

ватных методов прогнозирования течения и исхода беременности. Эти попытки предпринимались и в отношении больных СД [4, 5, 9, 11]. Однако в большинстве случаев используются критерии прогноза, которые включают в себя либо анамнестические данные без учета характера течения данной беременности, либо результаты обследования беременной и плода, относящиеся к III триместру, что не позволяет скорректировать влияние на плод и улучшить исход беременности. Эффективность прогнозирования и лечебных мероприятий при этом оказывается невысокой.

Целью настоящего исследования явилась разработка индивидуальных прогностических критериев жизнеспособности плода и новорожденного у беременных с инсулинзависимым СД (ИЗСД) на основе изучения уровней гормонов ФПК.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 79 беременных, страдающих ИЗСД. С учетом цели исследования все пациентки были разделены на 2 группы: 1-ю группу составила 41 женщина, беременность у них закончилась рождением живого и жизнеспособного ребенка; во 2-ю группу были включены 38 женщин, беременность у которых закончилась антенатальной, интранатальной гибелью плода или ранней неона-

тальной смертью новорожденных. Для оценки гормонального профиля ФПК были использованы гестационные нормативы уровней гормонов, разработанные в Московском областном НИИ акушерства и гинекологии [7].

При клиническом обследовании учитывали длительность СД, характер его течения, наличие осложнений СД и самой беременности. Состояние плода оценивали по результатам ультразвукового исследования и кардиомониторного наблюдения. При рождении ребенка проводили полное клиническое обследование (состояние сердечно-сосудистой системы, гликемии, гормональной адаптации).

Из лабораторных методов исследования с целью прогнозирования использовали определение суточных колебаний уровня глюкозы в крови, а также концентрации гормонов ФПК (плацентарного лактогена — ПЛ, прогестерона — ПГ, эстриола — ЭС, кортизола — КТ) и альфа-фетопротеина (АФП).

Содержание гормонов определяли с помощью стандартных радиоиммунологических наборов отечественного и зарубежного производства (Институт биоорганической химии АН, Беларусь; фирма «Amersham», Великобритания). При выполнении работы применяли автоматический компьютерный гамма-счетчик «1275-Minigamma» фирмы LKB (Швеция). Счетчик оснащён специализированными системами, осуществляющими построение калибровочной кривой и получение окончательных результатов. Всего исследовано 744 образца крови.

Сравнивая женщин с благоприятным и неблагоприятным для плода и новорожденного исходом беременности, мы выделяли признаки, сопутствующие неблагоприятному исходу. Комбинируя их, получали правила прогноза неблагоприятного исхода беременности. Под прогнозом понималось логическое правило, описывающее признаки, которые выявляют определенный вид патологии, характерный для беременных с перинатальными потерями. В прогноз вошли качественные клинические признаки и количественные лабораторные параметры. Мы формулировали прогноз в динамической форме, учитывая изменение параметров с увеличением срока беременности.

При выработке прогнозов для выявления признаков, сопутствующих ухудшению состояния плода, использовали непараметрические статистические критерии, а также программы по выявлению скрытых закономерностей, которые имели место в различные сроки беременности.

Результаты и их обсуждение

Среди всех обследованных длительность ИЗСД у 36 (45,6 %) женщин превышала 9 лет, его лабильное течение имело место у 33 (41,8 %) женщин. В 79 % наблюдений СД протекал в тяжелой форме. Диабетическая ретинопатия отмечена у 46 (58,2 %) беременных, диабетическая полинейропатия — у 30 (38 %), диабетическая нефропатия — у 15 (19 %); 11 (13,9 %) женщин были инвалидами по основному заболеванию.

Доза инсулина, на фоне введения которой наступила беременность, у 62 (78,5 %) женщин превышала 0,5 ЕД/кг, причем у 18 (23,3 %) беременных инсулин вводился в дозе, превышающей 1 ЕД/кг. Данные о содержании в сыворотке крови беременных С-пептида и иммунореактивного инсулина свидетельствовали либо об отсутствии, либо о резком снижении функции инсулярного аппарата. В 5 (6,3 %) наблюдениях ИЗСД был диагностирован только при данной беременности.

Анализ характера течения ИЗСД до беременности, его осложнений и особенностей акушерского анамнеза показал, что для 28 (35,4 %) женщин беременность была противопоказана.

Декомпенсация ИЗСД в процессе беременности имела место у 46 (58,2 %) женщин и наблюдалась с одинаковой частотой в обеих группах, однако у женщин 2-й группы эпизоды декомпенсации были более длительными и тяжелыми (выраженными). Уровень гликемии в течение 1 сут и на протяжении различных временных

промежутков варьировал от 4,2 до 22,6 ммоль/л, однако удалось выявить эпизоды гипергликемии (минимальный уровень — 10 ммоль/л, максимальный — 14 ммоль/л), которые в 1-й группе имели место у 63 %, а во 2-й группе — у 97 % беременных. Аналогичная картина отмечена при исследовании гормонов ФПК.

При ИЗСД уровень ПЛ оказывается выше, чем у здоровых беременных (104—158 % от нормы). В группе женщин с перинатальной гибелью ребенка характерное значение (медиана) гормона оказывается ниже (126,5 % от нормы), чем в группе с благоприятным исходом беременности (141 %). Границей разделения этих групп служит уровень ПЛ 126 % от нормы, причем большие его значения в группе выживших новорожденных выявляются вдвое чаще. Данный уровень (126 %) делит 2-ю группу пополам. Поэтому, хотя различие между группами и достоверно ($p < 0,0005$), этот уровень не может быть прогностическим критерием жизнеспособности плода и новорожденного.

Уровень ЭС в процессе гестации находится близко к нормативу (медианы 101 и 106 % от нормы), при этом достоверной границы разделения сравниваемых групп не существует.

Концентрация ПГ существенно ниже нормы (медианы 71 и 77 % от нормы) и различия между двумя группами недостоверны ($p = 0,07$). Оптимальная граница разделения двух групп соответствует уровню ПГ 63,5 % от нормы, причем у $2/3$ беременных 1-й группы его уровень лежит выше этой границы, а у беременных 2-й группы делит ее практически пополам.

Уровень КТ у беременных с ИЗСД был существенно выше, чем у здоровых беременных, и являлся наиболее удачным параметром, который в группе с перинатальными потерями (медиана 155 % от нормы) достоверно ($p < 0,00001$) отличался от показателя в группе с благоприятным исходом беременности (медиана 127 % от нормы). Во 2-й группе количество беременных, у которых уровень КТ превышал 118 % от нормы (граница наилучшего разделения), было в 5 раз больше, чем женщин с меньшими его значениями. В то же время в 1-й группе большие значения наблюдались лишь в 1,5 раза чаще. Отметим однонаправленность преобладания больших значений КТ в обеих группах.

Уровень АФП также имеет достоверное ($p < 0,0002$) различие в сравниваемых группах (медиана в 1-й группе 123 %, во 2-й 104 %) при пороге разделения 81 % от нормы. В этом случае значения, превышающие данный порог, встречаются чаще в обеих группах: в 1-й группе в 5 раз, во 2-й — в 2 раза.

Односторонний характер всех выявленных признаков делает каждый из приведенных критериев бесполезным в прогнозировании исхода беременности для плода и новорожденного. Попытка использования комбинаций полученных нами признаков не позволяет составить достоверный прогноз.

В связи с этим был проведен индивидуальный анализ динамики уровней гормонов ФПК у каждой беременной; при этом выявлены эпизоды разнонаправленных изменений их концентраций длительностью от 2 до 4 нед. Анализ данных

эпизодов позволил выявить прогностические критерии, достоверно разделяющие эти 2 группы. Эти эпизоды мы наблюдали в разные сроки беременности, но преимущественно во II триместре, в сочетании с эпизодами гипергликемий. Поэтому уровни гормонов ФПК в сочетании с уровнями гликемии были использованы при составлении прогнозов жизнеспособности плода и новорожденного у беременных с ИЗСД. В процессе работы над правилами прогнозирования произошла некоторая корректировка разделяющих значений гормональных уровней, которая повышала достоверность прогноза.

В результате сопоставления уровней гликемии и гормонов для беременных с антенатальной гибелью плода мы обнаружили два характерных варианта изменений гормонального профиля, сочетавшихся с эпизодами гипергликемии. Эти варианты послужили основанием для формулирования правила I.

Правило I. В 80 % наблюдений может прогнозироваться антенатальная гибель плода, если в процессе беременности отмечено одновременное повышение уровня КТ выше 120 % и снижение уровня АФП ниже 97 % от нормы и при этом: 1) либо в течение последних 2 нед минимальный уровень гликемии превышал 10 ммоль/л, а максимальный — 14 ммоль/л; 2) либо независимо от гликемии уровень ПЛ снизился ниже 120 % от нормы.

С учетом данного правила был проанализирован характер течения беременности у 25 женщин; у 10 из них хотя бы 1 раз в сроки от 14 до 30 нед были выявлены изменения, аналогичные данным, у 8 беременных этой группы произошла антенатальная гибель плода, а у 2 беременность закончилась рождением жизнеспособного ребенка. У 15 беременных этих признаков не было, в результате у всех родились жизнеспособные дети.

Диагностическая эффективность правила прогнозирования характеризовалась чувствительностью — 100 %, специфичностью — 88 %, положительной диагностической значимостью — 80 %, отрицательной диагностической значимостью — 100 % ($p < 0,01$).

Аналогичный подход позволил прогнозировать жизнеспособность ребенка после рождения. В этом случае также были выделены два характерных варианта гормонального профиля ФПК.

Правило II. В 71 % наблюдений может прогнозироваться постнатальная гибель новорожденного, если на протяжении II или III триместра беременности в течение 2 сут максимальный уровень гликемии превысил 14 ммоль/л и это сочеталось: 1) либо со снижением в течение 2 последних недель концентрации ПЛ ниже 120 % и повышением уровня КТ выше 120 %; 2) либо со снижением концентрации ПГ ниже 63 % от нормы при условии хотя бы двукратного их измерения.

Аналогичные изменения гормонального профиля ФПК на фоне повышенной гликемии мы зарегистрировали у 12 беременных, у 9 из них произошла ранняя постнатальная гибель новорожденного, в 3 случаях дети родились жизнеспособными. Из 16 беременных, которые не имели указанных признаков, постнатальная гибель но-

ворожденного произошла у 2; в 14 наблюдениях дети родились жизнеспособными.

Диагностическую эффективность этого правила прогнозирования характеризовали: чувствительность — 83 %, специфичность — 76 %, положительная диагностическая значимость — 75 %, отрицательная диагностическая значимость — 86 % ($p < 0,001$).

Таким образом, нами разработан новый подход к составлению прогноза, основанный на изучении и сопоставлении сразу нескольких параметров гомеостаза в различные временные отрезки в течение беременности. На основе мониторинга не только гликемии, но и уровней гормонов ФПК получены прогностические критерии жизнеспособности плода и новорожденного. Разработанные на их основе правила прогноза позволяют заблаговременно, до появления клинических признаков внутриутробного страдания плода, провести превентивные мероприятия, направленные на повышение состояния здоровья будущего ребенка.

Прогнозирование исхода беременности для плода и новорожденного заставляет пересмотреть тактику обследования беременных с ИЗСД. Мы считаем, что беременные с ИЗСД начиная с ранних сроков беременности, должны находиться под постоянным наблюдением в специализированном медицинском учреждении; в течение всего срока наблюдения за беременной необходим мониторинг гормонального профиля ФПК — не реже 1 раза в 2 нед. Составление прогноза следует проводить периодически в течение беременности, поскольку он может изменяться под влиянием лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алипов В. И., Потин В. В., Купцов Г. Д. и др. // Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 5. — С. 43—50.
2. Бородина В. Л., Купцов Г. Д., Юхлова Н. А. // Симпозиум «Сахарный диабет и беременность»: Тезисы докладов. — СПб., 1991. — С. 21—23.
3. Грязнова И. М., Второва В. Г., Себко Т. В. // Всероссийское науч. о-во акушеров-гинекологов. Пленум: Материалы. — Краснодар, 1990. — С. 134—144.
4. Грязнова И. М., Второва В. Г., Себко Т. В. и др. // Симпозиум «Сахарный диабет и беременность»: Тезисы докладов. — СПб., 1991. — С. 29—30.
5. Зубков В. Н. Беременность, роды и послеродовый период у женщин, страдающих диабетом I типа с детского и юношеского возраста: Метод. рекомендации. — Ростов-н/Д., 1987.
6. Купцов Г. Д., Потин В. В., Юхлова Н. А. // Симпозиум «Сахарный диабет и беременность»: Тезисы докладов. — СПб., 1991. — С. 63—65.
7. Ларичева И. П. Радиоиммунологическая диагностика фетоплацентарной недостаточности: Метод. рекомендации. — М., 1983.
8. Лукьянова Е. М., Гутман Л. Б. // Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 5. — С. 91—96.
9. Тимошенко Л. В. Пренатальная диагностика состояния плода при сахарном диабете у беременных: Метод. рекомендации. — Киев, 1989.
10. Mills J. L., O'Sullivan J. B. // Diabetes in America. — Washington, 1985. — P. 1—19.
11. Pasi K. J. // Diabet. Metab. — 1989. — Vol. 15, N 47. — P. 151—155.

V. A. Petrukhin, M. V. Fyodorova, Yu. A. Knyazev, I. P. Laricheva, S. A. Vitushko, Yu. B. Kotov, V. L. Grishin — FETOPLACENTAL HORMONE MEASUREMENTS TO PREDICT FETAL AND NEWBORN VIABILITY IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

A dynamic follow-up of 79 pregnant patients with insulin-dependent diabetes mellitus was carried out. Specific

fetoplacental hormonal profiles were detected and analyzed in complex with glycemic levels, this permitting the authors obtain new prognostic criteria of fetal and newborn viability. The results helped optimize the policy of following up such patients and the developed prediction regulations allowed preventive measures aimed at improvement of the future baby health status to be carried out before clinical manifestation of fetal intrauterine suffering.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.438-008.6-07:616.13/.16-008.1-02

В. Н. Славнов, В. В. Марков, Н. А. Ковпан, В. М. Рудиченко, Г. Н. Терехова

РЕГУЛЯЦИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОЭНДОКРИННО-ОБМЕННОЙ ФОРМОЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

НИИ эндокринологии и обмена веществ (дир. — проф. Н. Д. Тронько) Минздрава Украины, Киев

Нейроэндокринно-обменная форма гипоталамического синдрома (НЭОГС) — распространенный симптомокомплекс, возникающий при поражении гипоталамической области и характеризующийся вегетативными, эндокринными, обменными и трофическими расстройствами [4]. Заболевание нередко осложняется гипертензивным синдромом, лабильным по течению, с пограничными значениями артериального давления (АД). В единичных работах, посвященных изучению состояния гормональных прессорных систем, регулирующих водно-электролитный гомеостаз [7, 8, 11] у больных с НЭОГС, показаны значительные нарушения секреции вазопрессина, альдостерона, а также сложных нейроэндокринных взаимоотношений (в частности, с участием ренин-ангиотензиновой системы, вазопрессина). Кроме того, имеющиеся у больных вегетативные дисфункции [9] могут вносить определенный «вклад» в нарушение вегетативной нервной системой сосудистого тонуса. При этом и гормональная регуляция сосудов может приобретать специфику (к примеру, со стороны вазопрессина) [10, 16, 17]. В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований установлены значительное нарушение периферического кровообращения при гипертонической болезни, а также роль этих изменений в формировании и стабилизации артериальной гипертензии [5, 18]. Однако до сих пор мало изучено функциональное состояние регионарного кровообращения у больных с НЭОГС [2, 3, 6].

Цель работы — исследовать периферическое кровообращение, а также регулирующие гормональные (ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вазопрессин), электролитные (натрий и калий в плазме) факторы у больных с НЭОГС, которым проводилось патогенетическое лечение антисеротониновыми и дофаминергическими препаратами, а также общепринятое лечение.

Материалы и методы

Обследовано 102 больных с НЭОГС в возрасте от 18 до 48 лет с длительностью заболевания от 10 мес до 14 лет. У всех больных было установлено повышение АД, у большинства носившее эпизодический пароксизмально-кризовый характер. Систолическое АД колебалось от 155 до 180 мм рт. ст., достигая у 6 больных 220–240 мм рт. ст., диастолическое АД — от 80 до 120 мм рт. ст. В среднем по группе нелеченых больных АД составило $163,3 \pm 3,5/94,7 \pm 8,4$ мм рт. ст.

Больных разделили на 4 группы: 1-я — нелеченые с выраженной клинической симптоматикой (41 человек); 2-я — получавшие в условиях стационара курс общепринятого симптоматического лечения, включавшего редуцированную диету и ограничение общей калорийности пищи 700–800 ккал, противовоспалительную и рассасывающую терапию, внутривенные инъекции 0,25 % раствора хлорида кальция, внутримышечные инъекции бийохинола, сернокислой магнезии, прием внутрь аминопона, диазолина (30 человек); 3-я — принимавшие амбулаторно цитрогептадин — перитол фирмы «Egis» (Венгрия) внутрь по 4 мг 3 раза в день в течение 3 мес при условии строгого соблюдения диеты (19 человек); 4-я — получавшие внутрь в амбулаторных условиях парлодел (вырабатывается в нашей стране из сырья фирмы «Sandoz», Швейцария) по 2,5 мг 2 раза в день в течение 3 мес (12 человек).

Выбор метода лечения НЭОГС определялся чувствительностью больного к препаратам после однократного приема внутрь парлодела (2,5 мг) и перитола (8 мг) по соответствующей динамике некоторых гормональных показателей [11].

Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 35 лет.

Активность ренина плазмы (АРП) и концентрацию альдостерона плазмы исследовали радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов фирмы «Cis-intern» (Франция), а концентрации ангиотензина II и вазопрессина — с помощью наборов фирмы «Bühlmann» (Швейцария). Содержание калия и натрия в плазме определяли методом плазменной фотометрии.

Измерение объемной скорости артериального кровотока (ОСАК) и венозного кровообращения проведено в области верхней трети предплечья с помощью электромиоплетизмоанализатора (МПА2-01). Определяли ОСАК в покое, показатель реактивности сосудов (отношение величины ОСАК после 30 с и 3 мин ишемии к ее величине в покое), максимальный объем вен и скорость их опорожнения, венозный тонус.

Результаты и их обсуждение

ОСАК в покое в области предплечья у нелеченых больных с НЭОГС оказалась увеличена (табл. 1). Показатель реактивности сосудов как после 30 с, так и после 3 мин ишемии был уменьшен. Известно, что при коротком периоде окклюзии (до 30 с) в расширении сосудов участвуют преимущественно миогенные механизмы регуляции их тонуса. Если окклюзия длится более 30 с (3 мин), то реактивная гиперемия вызвана метаболическими механизмами регуляции [1]. Имеются также данные о существенном влиянии на степень увеличения ОСАК после ишемии состояния венозных сосудов [15].

У больных с НЭОГС выявлено существенное нарушение венозного кровообращения, что выра-