

Шибанова Е. И.

Клинико-иммунологические аспекты инсулинорезистентности во время беременности

ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова»

В последние годы большое внимание исследователей и клиницистов привлекает патофизиологический феномен, получивший название инсулинорезистентности (ИР). ИР определяется как нарушенный метаболический ответ на экзогенный или эндогенный инсулин и является результатом взаимодействия генетических, внутренних и внешних факторов. На чувствительность тканей к инсулину влияют различные факторы, в том числе возраст, наличие избыточной массы тела и особенно распределение жировой ткани, артериальное давление, гипертония, дислипидемия, физическое состояние и тренированность организма, ишемическая болезнь сердца и семейный анамнез по диабету.

Своевременность изучения этой проблемы имеет ряд объективных предпосылок. Во-первых, многочисленные научные изыскания последних лет показывают, что моментом запуска синдрома ИР может являться период беременности. Во-вторых, ИР ответственна как за манифестацию СД 2 типа, так и за поддержание хронической гипергликемии, которая является пусковым механизмом патогенеза поздних сосудистых осложнений, способствуя их быстрому прогрессированию и приводя к инвалидизации и высокой летальности.

В ряде исследований показано, что с наступлением беременности, особенно во второй ее половине, у всех женщин развивается физиологическая ИР. Тем не менее данная физиологическая ИР под влиянием как эндогенных, так и экзогенных факторов посредством потери β -клетками способности к гиперсекреции инсулина способствует переходу от состояния физиологической ИР к состоянию «патологической инсулинорезистентности», включающих в себя нарушение толерантности к глюкозе, гестационный сахарный диабет.

Даже с учетом взаимосвязи глюкоза-инсулин, важно отметить, что концептуально ИР не ограничивается только параметрами метаболизма глюкозы. Концепция ИР распространяется на меха-

низмы биологического действия инсулина и может включать возможность влияния на липидный и белковый обмен, сосудистую эндотелиальную функцию.

Беременность выявляет предрасположенность к артериальной гипертонии, демаскируя субклинические расстройства липидного и углеводного обмена. Компоненты синдрома ИР играют важную роль в развитии осложнений беременности, которые в свою очередь, могут оказывать воздействие на дальнейший прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.

ИР и гиперинсулинемия сопутствуют избыточному накоплению жировой ткани. Чувствительность к инсулину снижается более чем на 40% при превышении индивидом идеального веса на 35–40%. Анализ течения беременности у женщин с ожирением выявил, что беременные с данной экстрагенитальной патологией входят в группу высокого перинатального риска. Течение беременности у женщин с ожирением протекает с признаками угрозы прерывания в 3 раза чаще (80%) чем в контрольной группе – 27% [Мальцева Н.А. 2007].

По данным Rivean (2002), ИР имеют также около 25% лиц без ожирения и с нормальной толерантностью к глюкозе, ведущих малоподвижный образ жизни. Состояние ИР у них сочетается с дислипидемией, идентичной той, которая имеется у больных с СД 2 типа и с повышенным риском развития атеросклероза.

Таким образом, этиопатогенетические механизмы развития патологической ИР закладываются задолго до её клинических проявлений. Возможности борьбы с данным патологическим состоянием во время беременности во многом зависят от разработки новых и совершенствования существующих методов диагностики заболевания, профилактики и эффективности проводимого лечения в критические сроки.

Большую проблему вызывает высокая заболеваемость у детей от матерей с нарушенным углеводным обменом, с ожирением. В связи с этим углубленное изучение механизмов, влияющих на

развитие перинатальных осложнений, их прогноз и профилактика приобретают важное не только медицинское, но и социальное значение.

Цель исследования – оптимизация подходов к диагностике патологической инсулинорезистентности и связанных с ней осложнений гестационного процесса.

В I-м отделении патологии беременных ФГУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова «Росмедтехнологий» в соответствии с целью исследования был проведен клинический анализ течения и исходы беременностей у 85 пациенток в различные сроки гестации.

Распределение обследуемых беременных на группы было следующим:

I – основная группа – 61 пациентка с факторами риска развития метаболических нарушений во время данной беременности. Критериями отбора в основную группу явились: крупный плод в анамнезе, наличие ГСД в предыдущие беременности, ожирение, патологическая прибавка массы тела во время данной беременности, тенденция к развитию крупного плода, наличие синдрома поликистозных яичников, отягощенная наследственность (наличие сахарного диабета у родственников 1-й и 2-й степени родства). Критерием исключения являлось наличие СД 1-го и 2-го типа, многоплодие. В данной группе пациенток проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) со 100 граммами глюкозы во II (в 24–27 недель) и в III (в 35–38 недель) триместрах беременности – уровень гликемии в крови определяется натощак, затем в течение 5–10 мин пациентка выпивала 100 г глюкозы, растворенной в 500 мл воды. Повторное определение уровня глюкозы в крови проводилось через 1, 2 и 3 часа после нагрузки. Уровень гликемии определялся лабораторным (глюкозооксидационным) методом. Диагноз ГСД (гестационный сахарный диабет) устанавливался на основании двух или более показателей, равных или превышающих значения, указанные в *таблице 1*. Диагноз НТГ (нарушение толерантности к глюкозе)

Таблица 1.

Критерии ПГТТ (100 грамм глюкозы)

| | натощак | 1 час | 2 часа | 3 часа |
|---|---------|-------|--------|--------|
| Глюкоза цельной капиллярной крови (ммоль/л) | 5,2 | 10,0 | 8,6 | 7,8 |

устанавливался на основании одного показателя, равного или превышающего значения, указанные в *таблице 1*.

В зависимости от результатов ПГТТ основная группа была разделена на три подгруппы:

1 – беременные с гестационным сахарным диабетом – 16 (26%);

2 – беременные с нарушением толерантности к глюкозе – 21 (34%);

3 – беременные с ожирением и нормальными значениями ПГТТ 24 (40%).

II – группа сравнения – 24 практически здоровых беременных без заболеваний, предрасполагающих к развитию метаболических нарушений. Данной группе беременных для сравнения также был проведен ПГТТ со 100 граммами глюкозы. Все значения ПГТТ были в пределах нормы.

Для достижения поставленных задач были использованы следующие методы исследования:

- клиничко-anamnestический (при первичном обращении в ФГУ НЦ АГ и П им.В.И.Кулакова у беременных изучали акушерско-гинекологический анамнез, включая соматические и гинекологические заболевания, особенности менструальной функции, течение предшествующей беременности и родов);

- клиничко-инструментальное обследование по специально разработанной исследовательской карте;

- общеклинические и акушерские методы (биохимический анализ крови, показатели липидограммы, ультразвуковая биометрия плода, доплерометрия сосудов матки и плода, кардиомониторное наблюдение за состоянием плода).

Специальные методы исследования:

- определение иммунологических факторов ФНО- α и антител к инсулину;

- анализ уровней лептина, БСИФР-1 в венозной крови;

- ПГТТ со 100 гр. глюкозной нагрузкой;

- определение иммунореактивного инсулина и вычисление индекса инсулинорезистентности (критерий инсулинорезистентности Нома – [инсулин натощак (мЕд/мл) \times глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5]).

На каждого пациента заполнялась специально разработанная исследова-

тельская карта, включающая в себя данные анамнеза, объективного обследования, результаты общеклинических акушерских методов обследования, ультразвуковых, гормональных исследований, течение данной беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденного в период пребывания в условиях ФГУ НЦАГ и П им. В.И. Кулакова.

Лептин, иммунореактивный инсулин, ФНО- α , БСИФР-1, антитела к инсулину определяли в сыворотке крови беременных во II и III триместрах с помощью метода иммуноферментного анализа. Взятие крови производили следующим образом: у пациенток из локтевой вены натощак брали 5,0 мл крови. Кровь центрифугировали в течение 10 минут при 3200 оборотах в минуту. Отбирали сыворотку крови в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл и хранили до проведения исследования при температуре -70° C.

Уровни лептина и БСИФР-1 определяли с помощью наборов реактивов фирмы DSL (USA). Содержание ФНО- α определяли с использованием наборов фирмы Biosource (USA). Уровни антител к инсулину определяли с помощью наборов реактивов фирмы Orgent (USA).

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, StatSoft Inc. (США).

Ультразвуковое исследование, доплерометрия выполнялись с использованием трансабдоминальных и трансвагинальных мультислотных датчиков с частотой 8–6–4 МГц.

Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с поставленными задачами нами был проведен анализ анамнестических данных, результатов клинического, лабораторно-инструментального обследования, течения и исходов беременностей у 85 беременных с риском развития метаболических нарушений. При целенаправленном сборе анамнеза у исследуемых женщин был выявлен высокий процент экстрагенитальной патологии у беременных основ-

ной группы. Сердечно-сосудистые заболевания, такие как НЦД по гипотоническому типу, артериальная гипертензия, варикозное расширение вен нижних конечностей, были выявлены у 57,4% беременных с риском развития метаболических нарушений, что в 2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Такой же процент ССЗ, сопряженных с ИР, приводит в своих исследованиях Prasad (110). В настоящее время появляется все больше доказательств, что гиперинсулинемия может играть ключевую роль в патогенезе артериальной гипертензии и связанных с ней расстройств.

Выраженные патологические сдвиги в организме отрицательно влияют на течение беременности и родов у больных с патологической ИР, которые характеризуются большим числом акушерских осложнений. По данным Аметова А.С. (1995), их частота достигает 80%.

Течение настоящей беременности по нашим данным в основной группе было осложненным у 58 женщин, причем во всех случаях они были сочетанными. Течение данной беременности осложнилось ранним токсикозом у 36% женщин основной группы, угроза выкидыша в I триместре была выявлена у 65,5% ($p < 0,01$) и во II-ом триместре – у 54% ($p < 0,01$).

Беременность, отягощенная избытком веса, приводит к более быстрому и значительному срыву компенсаторно-приспособительных реакций в системе мать-плацента-плод, поэтому ПН носит характер суб- и декомпенсации. В нашем исследовании ПН в основной группе встречалась в 7,7 раз чаще, чем в группе сравнения $p < 0,01$. При анализе частоты возникновения ПН у пациенток основной группы были выявлены следующие результаты: ПН в группе с ГСД определялась в 2 раза чаще, нежели в других двух подгруппах, что соответствует данным мировой литературы. ПН в группе с ГСД наблюдалась у 50% беременных, в группе с НТГ у 28,5% и в группе с ожирением у 21%.

Согласно данным зарубежных ученых, длительная ишемизация плаценты играет важную роль в развитии ПЭ. В нашем исследовании среди женщин основной группы ПЭ умеренная была выявлена у 29,5% беременных, тяжелая ПЭ – у 2%. ПЭ тяжелая в основной группе пациенток наблюдалась у одной пациентки – 2%, в группе сравнения она не встречалась.

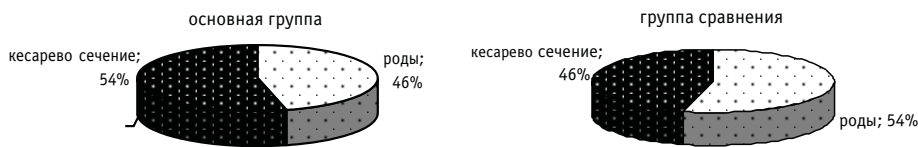


Рисунок 1. Соотношение частоты оперативных и самопроизвольных родов в исследуемых группах



Рисунок 2. Ранний неонатальный период у новорожденных основной группы

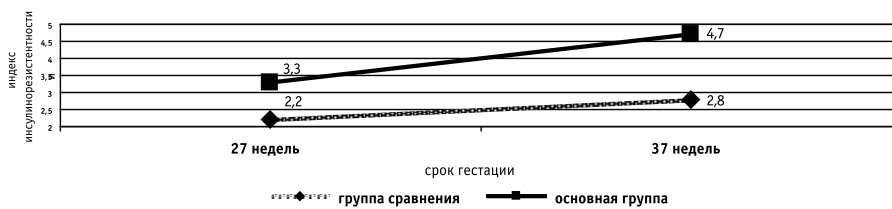


Рисунок 3. Динамика значений ИИР (по НОМА) по триместрам

Нарушения углеводного и жирового обменов, наличие сопутствующей патологии, длительно текущая преэклампсия, крупный плод, хроническая гипоксия плода или аномалии родовой деятельности нередко являются причиной оперативного родоразрешения женщин с метаболическими нарушениями. Частота оперативного родоразрешения, согласно данным одних авторов не превышает 17% [Эванс А. 2009], в то время как, по мнению других, достигает 28–35% [Forest J.C. 2005]. Это не согласуется с результатами наших исследований (рисунок 1).

Следует отметить, что показаниями к оперативному родоразрешению у беременных группы сравнения послужили: осложненная миопия, анатомические особенности таза, снижение генеративной функции. При анализе частоты индуцированных преждевременных ро-

дов у пациенток исследуемых групп мы отметили, что в основной группе данный показатель равнялся 23%, в то время как в группе сравнения преждевременных родов отмечено не было. Это согласуется с данными А.С.Аметова (1995), который установил, что частота преждевременных родов у женщин с метаболическими нарушениями достигает 30% случаев ($p < 0,05$).

Анализ течения родов выявил значимые отличия в обеих исследуемых группах (таблица 2).

В значительной мере актуальность проблемы патологической ИР во время беременности обуславливается неблагоприятным влиянием этого состояния на плод. Известно, что своевременно не выявленный и неадекватно леченный ГСД является фактором повышенного риска перинатальной заболеваемости и смертности. Наличие метаболических

нарушений у матери также повышает частоту неонатальной заболеваемости. У таких детей выше вероятность развития гиперинсулинизма и постнатальной гипогликемии, макросомии, полицитемии и гипербилирубинемии, а также респираторного дистресс-синдрома.

Учитывая трансплацентарный переход глюкозы и патологическую выработку плодом эндогенного инсулина, одной из задач нашего исследования было изучение особенностей течения раннего неонатального периода у новорожденных. В связи с этим, мы провели оценку наиболее важных критериев нейрофизического развития новорожденных у женщин проспективных групп.

Ранний неонатальный период у новорожденных основной группы протекал с большим числом патологических состояний (рисунок 2), что отражает нарушение процессов адаптации. Среди них чаще всего встречались: асфиксия, гипотрофия, незрелость, общий отечный синдром, синдром гипервозбудимости ЦНС, конъюгационная желтуха. Высокий «удельный вес» патологических состояний в данной группе можно объяснить осложненным течением беременности и родов у их матерей.

Определение индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) у исследуемых подгруппах пациентов в разные сроки гестации (II и III триместры беременности) представляет особый интерес. Критерий инсулинорезистентности Нома (Homeostasis Model Assessment)-[инсулин натощак (мЕд/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5] в норме вне беременности не превышает 2,77.

Известно, что беременность сама по себе является состоянием физиологической ИР и, следовательно, и ИИР вероятнее всего может выходить из рамок референсных значений. В норме вне беременности данный индекс не должен превышать 2,77. В проведенных исследованиях в группе сравнения, у практически здоровых беременных без риска развития метаболических нарушений значения ИИР во II триместре (на сроках гестации 24–26 недель) не превышали нормативных значений и составили $2,21 \pm 0,64$. С увеличением сроков гестации отмечалась тенденция к увеличению значений ИИР, и к III триместру (36–38 недель) ИИР составил $2,84 \pm 0,99$, что превышает значения данного индекса в норме вне беременности (рисунок 3). В настоящее время не существует строго

Таблица 2.

Особенности течения родов у обследуемых пациенток

| Осложнения во время родов | Основная группа | | Группа сравнения | |
|--|-----------------|----|------------------|----|
| | Абс | % | Абс | % |
| Преждевременное излитие околоплодных вод | 19 | 31 | 4 | 16 |
| Острая гипоксия плода | 6 | 10 | 2 | 8 |
| Слабость родовой деятельности | 23 | 38 | 6 | 25 |

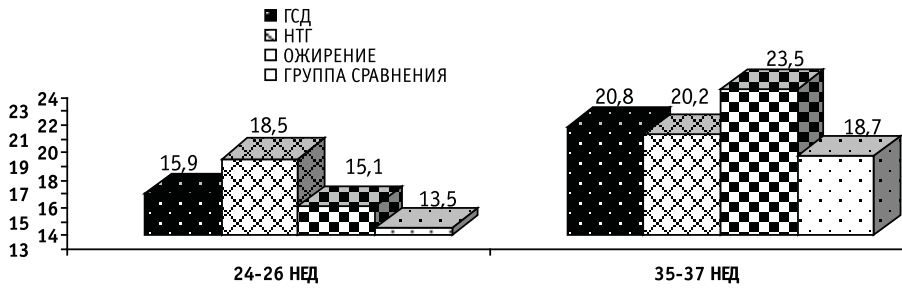


Рисунок 4. Динамика ФНО-α в подгруппах основной группы

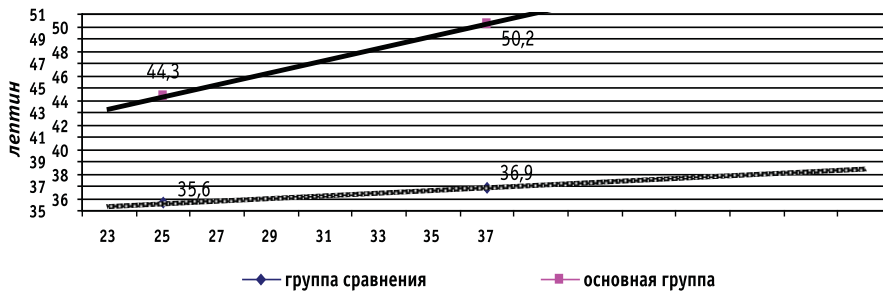


Рисунок 5. Динамика значений лептина по триместрам (нг/мл)

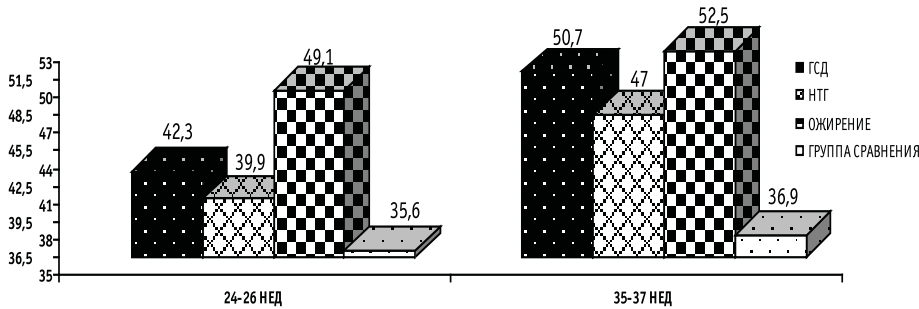


Рисунок 6. Динамика лептина в подгруппах основной группы

установленных нормативных значений ИИР во время беременности. Основываясь на данные настоящего исследования, можно предположить, что полученные значения ИИР можно рассматривать в качестве дополнительных критериев оценки углеводного обмена во время беременности.

Значения ИИР в основной группе во II триместре составили в среднем $3,35 \pm 1,34$, что на 20% превышает нормативные значения ИИР. В III триместре величина данного индекса составила $4,67 \pm 2,1$, что на 68,5% выше по сравнению с его референсными значениями ($p < 0,001$).

При детальном анализе значений ИИР в зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена, установлено, что у пациенток с ГСД ИИР в III триместре был наиболее высоким по сравнению с остальными подгруппами и составлял $6,07 \pm 2,61$. Это объясняется наибольшей выраженностью гиперин-

сулиемии, что в свою очередь характеризуется недостаточным биологическим ответом клеток и тканей на инсулин при его достаточной концентрации в крови. В процессе проведенного исследования было установлено, что в основной группе в динамике значения ИИР значительно увеличиваются во всех подгруппах по сравнению с группой сравнения ($p < 0,01$). Это подтверждает мнение о том, что ИИР может являться дополнительным маркером патологической ИР, который довольно чётко коррелирует с тяжестью нарушений углеводного обмена. Следовательно, целесообразно применение данного лабораторного метода исследования в акушерской практике для своевременной диагностики патологической ИР и своевременной коррекции нарушений углеводного обмена.

Долгое время главными клеточными медиаторами ИР на поздних сроках беременности считались кортизол и пла-

центарные гормоны. Недавно ученые сфокусировали своё внимание на некоторых новых потенциальных медиаторах ИР, включая ФНО-α. В исследованиях тенденция к увеличению уровней ФНО-α в группе сравнения составила $13,5 \pm 7,7$ нг/мл во II триместре, до $18,7 \pm 6,8$ нг/мл в III триместре, а в основной группе данные показатели составили $16,5 \pm 5,23$ нг/мл и $21,7 \pm 5,20$ соответственно ($p < 0,01$). По результатам исследования при анализе уровней ФНО-α в основной группе отмечено, что наибольшее увеличение уровней данного фактора наблюдалось в подгруппе с ожирением (рисунок 4): $15,1 \pm 4,9$ нг/мл во II триместре и $23,5 \pm 5,7$ нг/мл в III триместре беременности. Большое количество исследователей указали на прямую роль ФНО-α в патофизиологии.

Ранее было показано *in vivo*, что ФНО-α может стимулировать секрецию лептина. Лептин в свою очередь играет важную роль в развитии ИР, т.к. связывание лептина со специфическими рецепторами в гипоталамусе изменяет экспрессию ряда нейропептидов, регулирующих нейро-эндокринную функцию, потребление и расход энергии в организме. Особое внимание уделяется влиянию инсулина на изменение уровня лептина. У пациентов с высоким содержанием инсулина в крови отмечены высокие концентрации лептина в сыворотке. Необходимо отметить, что уровень лептина у небеременных женщин без метаболических нарушений и с нормальными значениями ИМТ составляет $1,1-27,6$ нг/мл. В группе сравнения значения лептина составили $35,6 \pm 17,6$ нг/мл во II триместре (рисунок 5) (на 34% выше значений лептина вне беременности), что согласуется с утверждением о том, что уровень лептина может возрастать при физиологически протекающей беременности примерно на 30%. При изучении динамики уровней лептина в обеих группах беременных нами было установлено статистически значимое увеличение концентраций лептина к III триместру.

Содержание лептина в крови у женщин положительно коррелирует с ИМТ. По данным наших исследований, у женщин с ожирением уровни лептина выше, нежели у женщин с НТГ – $49,15 \pm 21,3$ и $9,9 \pm 7,9$ соответственно (рисунок 6).

Было также отмечено повышение значений лептина у женщин с ПЭ в подгруппе с ГСД относительно других жен-

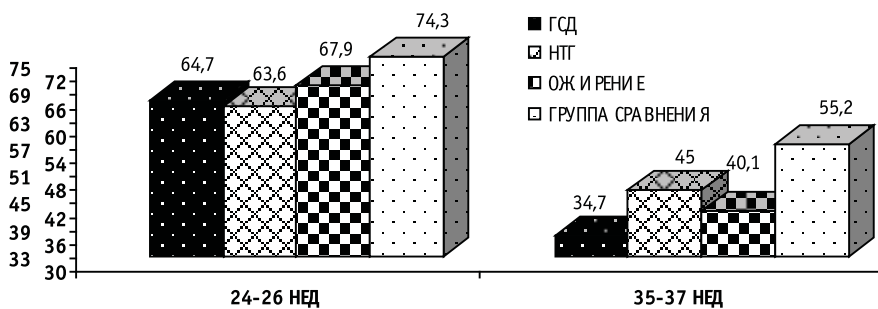


Рисунок 7. Динамика БСИФР-1 в подгруппах основной группы

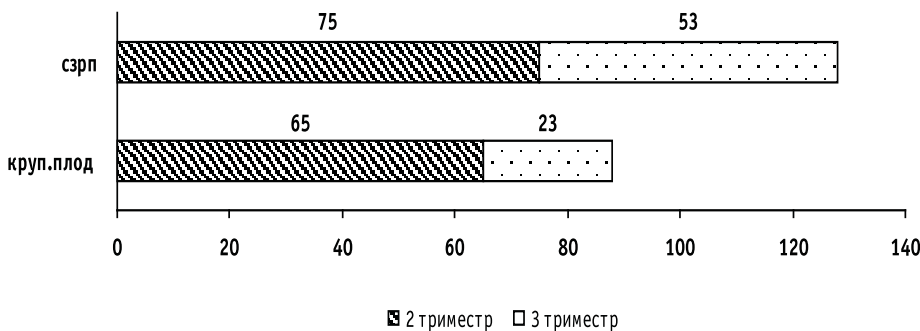


Рисунок 8. Значения БСИФР-1 при СЗРП и при крупном плоде (нг/мл)

щин данной подгруппы, у которых беременность не осложнилась ПЭ. Максимальное значение лептина у данных женщин в III триместре составило 93,2 нг/мл. Данная женщина была родоразрешена на 35 неделе гестации путем операции кесарева сечения в связи с нарастанием ПЭ.

В ряде работ последних лет показано, что кроме лептина существуют другие не менее важные маркеры ИР во время беременности. К ним относится БСИФР-1 – белок-1, связывающий инсулиноподобные факторы роста. По мнению Daniela J. Jakubowicz, Paulina A. Essah (2004), взаимоотношения данного белка и ИР во время беременности, учитывая то, что состояние беременности само по себе относится к состоянию физиологической ИР, в настоящее время не изучены и требуют дальнейших углубленных исследований в целях выявления дополнительных предикторов различных осложнений беременности и улучшения перинатальных исходов. По данным наших исследований, в процессе гестации отмечалось снижение уровня БСИФР-1 в обеих группах: в основной – с $64,7 \pm 10,6$ нг/мл во II триместре до $34,7 \pm 15,0$ нг/мл в III триместре и в группе сравнения – с $74,3 \pm 4,81$ нг/мл до $55,2 \pm 10,8$ нг/мл соответственно ($p < 0,01$). Вероятнее всего в патогенезе

данных нарушений лежит угнетающее действие инсулина в эндометрии на синтез БСИФР-1.

При более детальном анализе изменений уровней БСИФР-1 в подгруппах основной группы было установлено, что наиболее низкие значения БСИФР-1 в III триместре отмечались в подгруппе с ГСД, на втором месте – в подгруппе с ожирением и на третьем – пациентки с НТГ (рисунок 7). Отмеченное наблюдение связано с отрицательной корреляцией БСИФР-1 с гиперинсулинемией.

Следовательно, исходя из вышеизложенного, о БСИФР-1 может являться предиктором патологической ИР во время беременности. Снижение концентрации БСИФР-1 в сыворотке крови у пациенток во II триместре (24–26 недель) ниже 70 нг/мл может свидетельствовать о переходе физиологической ИР к патологической ИР и требует тщательного наблюдения и своевременной профилактики дальнейших нарушений углеводного и жирового обменов.

При анализе значений БСИФР-1 в подгруппе женщин с НТГ нами отмечено, что при беременности, осложненной ПН, уровни БСИФР-1 были выше, нежели при нормальном ее течении. Клинический пример: у пациентки X. динамика уровней БСИФР-1 составила 73,3 нг/мл в 25 недель и 62,5 нг/мл в 35 не-

дель беременности. Пациентка была родоразрешена в сроке 35 недель гестации путем операции кесарева сечения в связи с нарастанием симптомов ПН.

Наши данные согласуются с исследованиями других исследователей [John P. Miell, Katherine S. Langfordc, 2003], по мнению которых повышенные уровни БСИФР-1 в крови матери и плода свидетельствуют о задержке внутриутробного развития плода во II и III триместрах беременности, что является результатом нарушенной плацентации. Таким образом, мы предполагаем, что БСИФР-1 может являться маркером плацентарной недостаточности.

Также была оценена взаимосвязь значений БСИФР-1 с массой плода. БСИФР-1 относительно выше в случае внутриутробной задержки развития плода и ниже при беременности крупным плодом. По результатам наших исследований в основной группе во II триместре беременности не отмечалось статистически значимых различий уровней БСИФР-1 у матерей с крупными плодами и с СЗРП. Однако с увеличением сроков гестации в III триместре к 35–36 неделям беременности отмечалась тенденция к повышению уровней БСИФР-1 в случае внутриутробной задержки развития плода и снижение концентраций БСИФР-1 сыворотки крови матери при беременности крупным плодом. Таким образом, у матерей с массой плода более 4000 гр медиана значений БСИФР-1 в III триместре составила $22,8 \pm 10,3$ нг/мл, а у матерей с массой плода менее 3000 гр уровни БСИФР-1 были в пределах 53 ± 8 нг/мл, что в 2 раза выше данных показателей при беременности крупным плодом ($p < 0,05$) (рисунок 8).

Таким образом, БСИФР-1 во время беременности может являться предиктором инсулинорезистентности, отражающим тяжесть нарушения углеводного обмена и являться маркером макросомии плода.

Были также проведены исследования значений антител (АТ) к инсулину и их влияния на патологическое течение беременности у пациенток с риском развития метаболических нарушений. При этом было установлено, что максимальный пик уровней АТ к инсулину наблюдается у пациенток с 27 по 29 недель гестации, что согласуется с данными российских ученых [Петрухин В.А., Куликов И.А., 2004]. Это подтверждает тот

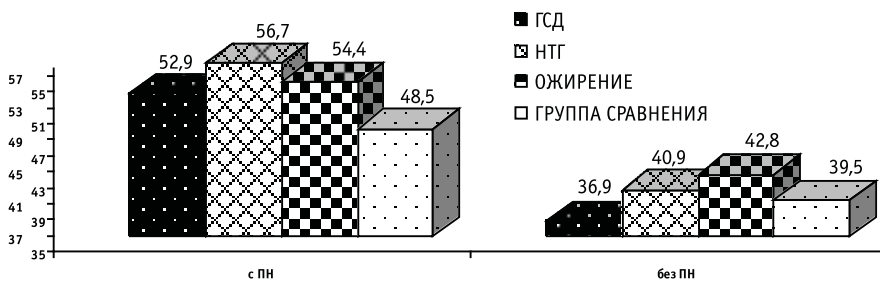


Рисунок 9. Уровни АТ к инсулину в подгруппах основной группы с ПН и без ПН (Ед/мл)

факт, что именно в этом сроке беременности отмечается наибольший риск развития ГСД.

При анализе АТ к инсулину в двух исследуемых группах, отмечены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между уровнями данных иммунологических маркеров. В основной группе среднее значение АТ к инсулину составило $45,2 \pm 8,76$ Ед/мл; в группе сравнения – $40,1 \pm 5,46$ Ед/мл.

Следует отметить, что при анализе уровней АТ к инсулину в подгруппах основной группы не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) между подгруппами. Так же не установлена корреляция между содержанием АТ к инсулину в сыворотке крови матери и развитием ПЭ.

В то же время была выявлена довольно четкая взаимосвязь между уровнем АТ к инсулину и наличием ПН (рисунки 9).

Следует отметить, что в подгруппе с ГСД у 2 пациенток уровни АТ к инсулину в III триместре были значительно выше, нежели у остальных пациенток данной подгруппы, и составили 21,9 и 22,3 Ед/мл соответственно. Это, вероятнее всего, связано с тем, что данным двум пациенткам в сроке 32–33 недели беременности была назначена инсулинотерапия. Высокие значения АТ к инсулину у данных женщин указывают на высокий риск развития в будущем сахарного диабета 1-го типа.

Полученные данные свидетельствуют о том, что гиперпродукция АТ к инсулину неблагоприятно сказывается на функционировании ФПК у пациенток с ИР, что связано с повреждающим действием АТ к инсулину на синцитиотрофобласт. Таким образом, данные иммунологические АТ могут являться маркерами развития ПН у пациенток с патологической ИР.

Анализируя все вышесказанное, можно сделать вывод, что течение бере-

менности, родов и раннего неонатального периода у беременных с патологической ИР является комплексным взаимодействием внешних и внутренних факторов, включающих изменения иммунологического статуса, биохимической природы беременной женщины и плода, генетических факторов, изменений эндокринологической системы организма. Новые диагностические критерии, такие как ИИР, БСИФР-1, АТ к инсулину, позволяют провести своевременную коррекцию метаболических нарушений и тем самым снизить частоту осложнений гестационного процесса, улучшить перинатальные исходы.

Выводы

1. Патологическая инсулинорезистентность оказывает отрицательное влияние на течение гестационного процесса, вызывая высокую частоту осложнений: угрожающий выкидыш в I и во II триместрах – 65,5 и 54%, соответственно, преэклампсию – 30%, хроническую плацентарную недостаточность – 31%. У 57,4% беременных с риском развития метаболических нарушений наблюдались сердечно-сосудистые заболевания, что в 2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).
2. Осложненное течение раннего неонатального периода отмечалось у 81% доношенных новорожденных от пациенток с патологической ИР: поражения ЦНС – 28%, асфиксия – 24%, общий отечный синдром – 28%, гипотрофия – 9%.
3. Частота рождения крупных плодов в группе с патологической ИР в 2 раза (31% и 17% соответственно), а детей с различной степенью гипотрофии – в 3 раза (38% и 12% соответственно) превышала данный показатель группы сравнения ($p < 0,05$).
4. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) с увеличением срока гестации достоверно увеличивался у пациен-

ток обеих групп ($p < 0,001$). Тем не менее, у беременных с патологической инсулинорезистентностью ИИР превышал аналогичный показатель в группе беременных с физиологической ИР во II триместре беременности в 1,5 раза (3,3 и 2,2 соответственно), а в III триместре – в 1,7 раза (4,7 и 2,9 соответственно). Наибольший пик значений ИИР наблюдался в подгруппе с ГСД $6,07 \pm 2,61$, что подтверждает значимость ИИР как дополнительного маркера патологической ИР и положительно коррелирует с тяжестью нарушений углеводного обмена.

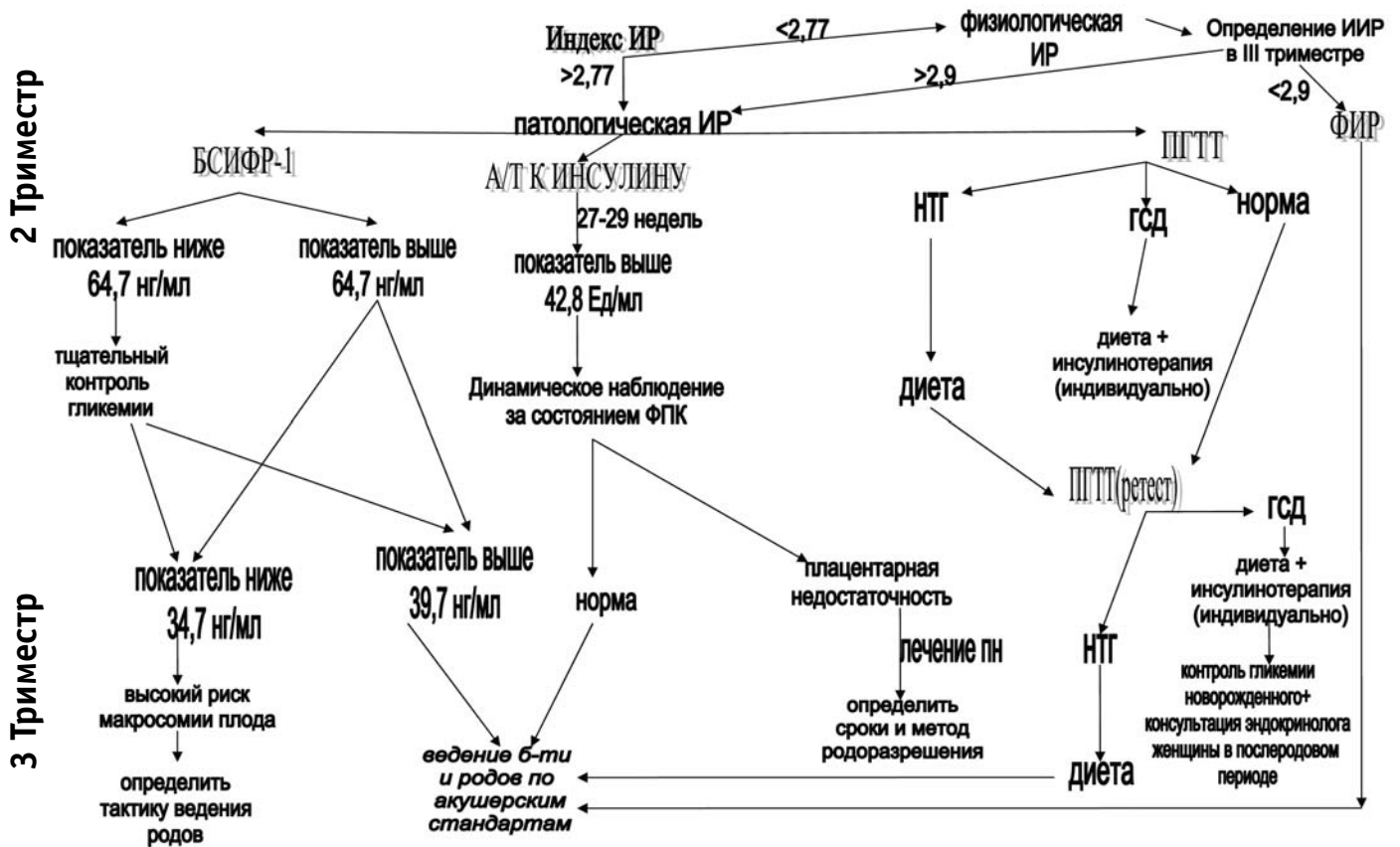
5. Показатели БСИФР-1 с увеличением срока гестации достоверно снижались у всех беременных. Однако у беременных с риском развития метаболических нарушений показатели БСИФР-1 были в 2 раза ниже, чем в группе сравнения ($64,7 \pm 10,6$ нг/мл во II триместре и $34,7 \pm 15,0$ нг/мл в III триместре соответственно). Кроме того, отмечалась положительная корреляция уровней БСИФР-1 с тяжестью метаболических нарушений: с увеличением тяжести нарушений углеводного обмена отмечалось большее снижение показателей БСИФР-1. Так же уровни БСИФР-1 положительно коррелировали с массой плода: чем ниже БСИФР-1, тем выше масса плода.

6. У беременных с патологической ИР отмечается увеличение концентрации ФНО- α и лептина на всем сроке гестации в 1,5 раза, чем в группе сравнения. Таким образом, ФНО- α и лептин являются дополнительными маркерами патологической инсулинорезистентности.

7. Уровни АТ к инсулину у беременных зависели от срока беременности (наибольший пик отмечался в 27–29 недель) и от тяжести нарушений углеводного обмена. У беременных с патологической ИР отмечалась положительная корреляция АТ к инсулину с частотой развития плацентарной недостаточности (при ГСД и ПН уровень АТ к инсулину составлял $52,92 \pm 1,98$ Ед/мл, при отсутствии ПН – $36,9 \pm 7,02$ Ед/мл ($p < 0,001$); при НТГ – $56,75 \pm 3,39$ Ед/мл и $40,9 \pm 8,34$ Ед/мл соответственно).

8. Разработанный алгоритм диагностики патологической инсулинорезистентности во время беременности позволяет осуществить своевременную раннюю коррекцию метаболических нарушений, что позволяет снизить частоту осложнений гестационного процесса, неонатальную заболеваемость.

Алгоритм диагностики и тактики ведения беременных с риском развития метаболических нарушений



Литература

1. Шибанова Е.И., Мурашко Л.Е., Сухих Г.Т. / Индекс инсулинорезистентности у беременных с риском развития метаболических нарушений в процессе гестации // XXII Международный конгресс с курсом эндоскопии и роботхирургии – 2009.
 2. Шибанова Е.И., Мурашко Л.Е./ Современные представления об инсулинорезистентности вне- и во время беременности // Акушерство и гинекология. – 2009. – №6. – стр. 6–8.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТ к инсулину – антитела к инсулину
- БСИФР-1 – белок-1, связывающий инсулиноподобные факторы роста
- ГАГ – гестационная артериальная гипертензия
- ГСД – гестационный сахарный диабет
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИИР – индекс инсулинорезистентности
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – инсулинорезистентность
- НТТ – нарушение толерантности к глюкозе

- ПГТТ – пероральный глюкозо-толерантный тест
- ПН – плацентарная недостаточность
- ПЭ – преэклампсия
- СЗРП – синдром задержки развития плода
- СД – сахарный диабет
- ССС – сердечно-сосудистая система
- ФНО-α – фактор некроза опухолей-α
- ФПН – фето-плацентарная недостаточность
- ФПК – фето-плацентарный комплекс