

Особенности гормонально-метаболического гомеостаза у родильниц с сахарным диабетом

БГМУ

Родильницы с нарушениями углеводного обмена имеют значительные отклонения показателей инволюции матки и высокую частоту гнойно-септических осложнений послеродового периода. У них выявлена выраженная активация лизосомальных гидролаз и нарушения гормонального гомеостаза в динамике послеродового периода.

Ключевые слова: сахарный диабет, родильница, гормоны, лизосомальные ферменты

Увеличение заболеваемости сахарным диабетом (СД) в мире ведет к увеличению количества беременных, страдающих данной патологией. У больных прегестационным СД беременность наступает в 0,2-0,3% от всех беременностей, а в 2-12% случаев осложняется гестационным СД (ГСД) [3, 4, 5]. Беременность и СД взаимоотягощают свое течение, что закономерно приводит к увеличению частоты оперативного родоразрешения [3, 6].

В современной литературе достаточно подробно описаны особенности течения беременности и родов, перинатальные исходы при СД. Однако имеются лишь единичные сообщения о влиянии данной соматической патологии на течение послеродового периода.

Принимая во внимание исключительную важность гормональных и метаболических перестроек в процессах физиологической инволюции систем в послеродовом периоде, мы сочли актуальным изучение уровня стероидных гормонов и активности лизосомальных ферментов при наличии исходной патологии эндокринной системы – СД.

Материал и методы

В процессе выполнения работы было обследовано 102 женщины, разделенные на 3 группы. Контрольную группу составили 30 соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности и послеродового периода, основную ? 40 родильниц с ГСД и 42 женщины с СД 1 типа. Все пациентки были родоразрешены операцией кесарева сечения в нижнем сегменте. Средний возраст обследованных контрольной группы составил $26,27 \pm 3,1$ года, родильниц с ГСД ? $29,17 \pm 5,81$ года и с СД 1 типа – $25,1 \pm 3,86$ года. Масса плода составила $3376,7 \pm 64,8$ г., $3901,3 \pm 114,9$ г. и $3636,7 \pm 137$ г., соответственно.

Содержание гормонов определяли методом радиоиммунного анализа, используя наборы производства УП ХОП ИБОХ НАН РБ. Активность кислой фосфатазы изучена методом Spenser B., катепсинов ? методом Anson, ?-галактозидазы ? методом Conchie et al. в модификации Н. А. Юсиповой. Материалом для исследований служила сыворотка крови женщин перед родоразрешения и в динамике послеродового периода (на 2-3 и 7 сутки).

Обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 6,0 и Excel.

Результаты и обсуждение

Течение послеоперационного периода в контрольной группе было физиологическим. У 2 (6,6%) пациенток наблюдалась анемия легкой степени. Структура осложнений послеоперационного периода в группах СД 1 типа и ГСД представлена в таблице 1. Осложнения пуэрперия, обусловленные нарушением инволюции матки и приводящие без медицинской коррекции к развитию эндометрита, наблюдались у 8 (20%) женщин с ГСД и 12 (28,6%) пациенток с СД 1 типа, при этом эндометрит развился в 2 (5%) и 3 (7,1%) случаях, соответственно. У каждой четвертой пациентки с СД 1 типа выявлено обострение пиелонефрита, что в 2 раза чаще, чем у при ГСД ($p < 0,05$). При этом у 5 родильниц с СД 1 типа и 2 – с ГСД наблюдалось сочетание субинволюции матки и воспалительного процесса в почках, что затрудняло диагностику данных осложнений. У 30 (71,4%) родильниц с СД 1 типа и 19 (47,5%) ? с ГСД наблюдалась анемия, среди них тяжелой степени в 8 (26,6%) и 2 (10,5%) случаях, соответственно. Таким образом, гнойно-септические осложнения в послеоперационном периоде развились у 13 (32,5%) пациенток с ГСД и 18 (42,9%) родильниц с СД 1 типа.

Таблица 1

Частота осложнений послеоперационного периода у родильниц с СД.

Осложнения	ГСД (n=40)	СД 1 типа (n=42)
Гемато-лохиометра	3 (7,5%)	5 (11,9%)
Субинволюция матки	5 (12,5%)	7 (16,7%)
Эндометрит	2 (5%)	3 (7,1%)
Нагноение рубца	6 (15%)	3 (7,1%)
Мастит	1 (2,5%)	1 (2,4%)
Анемия	19 (47,5%)	30 (71,4%)
Пиелонефрит	4 (10%)	11 (26,2%)

В раннем послеоперационном периоде происходит восстановление слизистой оболочки матки, которая после отделения последа представляет собой обширную раневую поверхность. Активную роль в репаративных раневых процессах играют лизосомальные ферменты – эффекторы воспаления, оптимум рН которых находится в кислой среде [1]. При анализе результатов обнаружено исходное повышение активности кислых катепсинов в 1,7 раз ($p < 0,05$) у беременных с СД 1 типа и в 1,6 раз ($p < 0,05$) при ГСД, ?-галактозидазы в 1,5 раза ($p < 0,01$) при СД 1 типа и в 1,3 раза ($p < 0,05$) при ГСД (таблица 2). Достоверных отличий в активности кислой фосфатазы в исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$). Вероятно, у беременных с нарушениями углеводного обмена имеются предпосылки к активации лизосомальных ферментов, что обусловлено метаболическими нарушениями на фоне абсолютного или относительного (при ГСД) дефицита инсулина вследствие повышения уровня контринсулиновых гормонов. Данные изменения вызывают гипоксию тканей, в том числе и фето-плацентарного

комплекса, что активирует процессы анаэробного гликолиза с увеличением уровня молочной кислоты, что приводит к смещению рН в кислую сторону.

Таблица 2

Изменения активности лизосомальных ферментов у обследованных женщин.

Параметры	Группа	Беременные	2-3 сутки	7 сутки	p1- p2	p1- p3	p2- p3
		1	2	3			
Кислая фосфатаза, нмоль/мл/мин	Контроль (n=15)	7,94±0,68	8,85±0,86	7,64±0,6			*
	СД (n=10)	9,05±0,99	10,16±0,85	12,16±0,59**		*	
	ГСД (n=11)	8,79±0,8	10,05±0,7	10,89±0,76**		*	
Катепсины, нмоль/мл/мин	Контроль (n=15)	0,96±0,18	1,49±0,21	1,1±0,17	*		*
	СД (n=11)	1,65±0,16*	3,05±0,17*	2,13±0,16**	**	*	*
	ГСД (n=10)	1,54±0,15*	2,68±0,22**	1,99±0,19*	**		*
β-галактозидаза, нмоль/мл/час	Контроль (n=15)	7,62±0,78	10,44±0,97	7,99±0,84	*		
	СД (n=11)	11,3±0,67**	16,37±2,15*	21,49±2,07**	*	**	*
	ГСД (n=10)	10,17±0,71*	15,28±1,98*	13,72±1,52*	*		

*-p<0,05, **-p<0,01.

На 2-3 сутки послеродового периода наблюдалось увеличение активности изучаемых энзимов как в контрольной группе, так и у родильниц с СД. При этом активность кислой фосфатазы у родильниц контрольной группы увеличилась на 10,5%, при СД на 14,5% и при ГСД на 14,3%. Активность кислых катепсинов достоверно повысилась в группе контроля на 55,2% (p<0,05), при ГСД на 74% (p<0,05) и СД 1 типа на 84,8% (p=0,02). Уровень активности β-галактозидазы также увеличился на 36,9% (p<0,05) у родильниц контрольной группы, на 50,2% (p<0,05) ? при ГСД и на 54,4% (p<0,05) ? в группе СД 1 типа. Абсолютные значения активности данных ферментов у родильниц с СД 1 типа и ГСД достоверно превышали таковые в группе контроля (p<0,05). В последующем к 7 суткам после родоразрешения у родильниц контрольной группы выявлено достоверное снижение активности кислой фосфатазы (p<0,05), катепсинов (p<0,05) и тенденция к уменьшению β-галактозидазы (p<0,1). У родильниц с СД 1 типа и ГСД отмечались разнонаправленные изменения активности ферментов. Активность кислой фосфатазы не снижалась, а имела тенденцию к увеличению в основных группах. Активность кислых катепсинов

уменьшалась ($p < 0,05$), при этом её уровень сохранялся высоким, достоверно превышая таковой в группе контроля ($p < 0,05$ при ГСД, $p < 0,01$ при СД 1 типа). Активность β -галактозидазы у родильниц с СД 1 типа увеличивается, достигая максимального уровня ($p < 0,05$), в то время как при ГСД она несколько снижалась.

В организме процессы с локальной деструкцией ткани, протеолиз некротизированных тканей, формирование соединительнотканых структур сопровождаются резкой активацией лизосомальных ферментов [1]. Следовательно, увеличение активности кислых катепсинов и β -галактозидазы, наблюдаемое у родильниц контрольной и основных групп в раннем послеоперационном периоде, можно рассматривать как физиологическое явление, связанное с процессами инволюции матки и регенерации ее слизистой. Однако, у родильниц с нарушениями углеводного обмена имелось более значительное увеличение активности кислых гидролаз, что может быть обусловлено повышенной дегрануляцией клеток крови на фоне усугубляющихся метаболических нарушений с развитием метаболического ацидоза. Вместе с тем лизосомальные ферменты, попавшие в кровь, сами, включаясь в цепной цитолитический процесс, могут вызывать неблагоприятные патологические изменения в организме и вследствие этого являются важным патогенетическим звеном многих заболеваний. Поэтому выявленное нами стабильно высокое содержание лизосомальных гидролаз у женщин с нарушениями углеводного обмена может оказывать негативное влияние на процессы регенерации эндометрия и рубца на матке, что в свою очередь способствует формированию порочных кругов и ухудшает прогноз.

В настоящее время не вызывает сомнения, что происходящие в послеродовом периоде процессы, сопровождаются изменениями эндокринной системы. Полученные результаты подтверждают известные сведения о значительном увеличении содержания стероидных гормонов в конце беременности (таблица 3). Достоверных отличий в уровне прогестерона и тестостерона не выявлено. В то же время у беременных с СД 1 типа и ГСД отмечается уменьшение содержания эстрадиола и пролактина (ПРЛ) и увеличение кортизола ($p < 0,05$), что может быть обусловлено осложненным течением беременности, в частности, развитием фетоплацентарной недостаточности [5].

Таблица 3

Динамика показателей основных гормонов у обследованных женщин.

Группы женщин	Гормоны				
	Е2 (нмоль/л)	П (нмоль/л)	Т (нмоль/л)	К (нмоль/л)	ПРЛ (нг/мл)
Беременные					
Контроль (n=17)	36,02±0,7	285,85±18,96	4,68±0,33	732,9±43,45	107,95±9,14
СД (n=22)	31,2±1,6*	264,87±28,59	4,7±0,66	938,1±81,9*	65,5±4,03***
ГСД (n=20)	31,04±2,1*	258,18±14,31	3,9±0,42	1085±91,1**	78,45±7,99*
Родильницы 2-3 сутки					
Контроль (n=17)	2,4±0,36	19,47±1,47	1,87±0,19	671,84±39,2	110,7±7,87
СД (n=22)	5,69±1,76*	26,1±1,67**	0,99±0,17**	879,4±77,8**	65,17±9,2***
ГСД (n=20)	3,89±0,42*	26,99±2,31*	1,43±0,19	914,8±81,2**	72,9±5,9***
Родильницы 7 сутки					
Контроль (n=17)	1,3±0,17	5,99±0,57	1,7±0,21	549,53±33,11	100,9±7,53
СД (n=22)	0,73±0,12**	14,1±2,01***	0,87±0,15**	670,8±47,59*	59,26±7,68**
ГСД (n=20)	0,89±0,12*	11,85±1,5**	0,97±0,13**	732,5±41,2**	60,18±6,99**

*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$

В послеродовом периоде уровень стероидогенеза резко падает у всех обследованных: происходит достоверное снижение эстрадиола, прогестерона, тестостерона на 2-3 сутки ($p < 0,001$) с последующим уменьшением к 7 суткам. В тоже время у родильниц с СД выявлены некоторые различия в динамике эндокринных изменений. Отмечается более высокое содержание эстрадиола и прогестерона на 2-3 сутки после родов у родильниц с СД 1 типа и ГСД ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля, с последующим достоверным снижением к 7 суткам ($p < 0,001$). При этом на 7 сутки уровень эстрадиола при СД 1 типа и ГСД достоверно снижен ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно). Гипоэстрогения вызывает угнетение пролиферации эндометрия, образования коллагена и регенерации соединительной ткани, что, вероятно, способствует нарушению регенераторных процессов слизистой матки и формирования послеоперационного рубца [1, 2]. Несмотря на снижение, содержание прогестерона у родильниц с нарушениями углеводного обмена достоверно превышало его в группе контроля в соответствующие сроки после родов ($p < 0,01$). Прогестерон ингибирует сократительную деятельность миометрия, поэтому гиперпрогестеронемия может обуславливать нарушение инволюции матки. С другой стороны, в увеличении прогестерона не исключена роль остатков децидуальной ткани, задерживающейся при субинволюции матки. Уровень тестостерона был ниже у родильниц с СД 1 типа и ГСД как на 2-3, так и на 7 сутки после родоразрешения, чем в контрольной группе ($p < 0,01$), что говорит о снижении активности обменных процессов у этих пациенток, поскольку тестостерон является эндогенным анаболическим стероидом. На

2-3 сутки после родоразрешения содержание кортизола сохранялось высоким у всех обследованных, хотя и наблюдалась тенденция к его снижению, что направлено на активацию адаптационных процессов в ответ на операционный стресс. К 7 суткам его уровень достоверно снижался ($p < 0,05$). При этом у родильниц с СД 1 типа и ГСД в соответствующие сроки после родов содержание кортизола было значительно выше, чем в контроле ($p < 0,01$), что отражает нарушение реактивности данного контингента женщин и может обуславливать развитие у них гнойно-септических осложнений. Корреляционный анализ у родильниц с СД 1 типа и ГСД на 3 сутки выявил положительную корреляционную связь между эстрадиолом и кортизолом ($r = 0,67$, $p < 0,01$ и $r = 0,68$, $p < 0,01$, соответственно), на 7 сутки ? между прогестероном и кортизолом ($r = 0,44$, $p < 0,05$ и $r = 0,51$, $p < 0,05$, соответственно). ПРЛ является лактогенным и одновременно мощным антистрессовым гормоном. В группе контроля уровень ПРЛ не изменялся. При СД выявлена тенденция к снижению ПРЛ после родоразрешения, при этом его содержание было в 1,7 раз меньше, чем в контроле, обуславливая нарушение лактогенеза, а также высокий уровень стрессогенности у данных пациенток, что может способствовать развитию осложнений в послеоперационном периоде.

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

1. У родильниц с нарушениями углеводного обмена в послеоперационном периоде наблюдается высокая частота гнойно-септических осложнений: в 13 (32,5%) случаях при ГСД и 18 (42,9%) – при СД 1 типа, что указывает на необходимость выделения таких женщин в группу высокого риска.

2. Исследование лизосомальных ферментов выявило значительное увеличение их активности, более выраженное при СД 1 типа, которое может являться ранним и весьма чувствительным тестом, свидетельствующим о патологических изменениях в тканях, что играет важную роль в доклинической диагностике осложненного пуэрперия.

3. Функциональное состояние коры надпочечников и гипофизарно-яичниковой системы свидетельствует о разнонаправленных изменениях у родильниц с СД, сопровождающихся сниженным содержанием эстрадиола и тестостерона на фоне высокого прогестерона и кортизола, что можно рассматривать, как один из патогенетических факторов осложненного течения послеродового периода у данного контингента женщин.

Литература

1. Панин Л. Е., Маянская Н. Н. Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении. Новосибирск: Наука (Сибирское отделение), 1987. 197 с.
2. Репродуктивная эндокринология. Пер. с англ. Под ред. Йена С. С. К., Джаффе Р. Б.: М.: «Медицина», 1998. Том 1. 704 с.
3. Федорова М. В., Краснопольский В. И., Петрухин В. А.. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. М.: Медицина, 2001. 288 с.

4. Холодова Е.А., Мохорт Т. В., Билодид И. К. Актуальность проблемы сахарного диабета в Республике Беларусь: анализ экономических аспектов. Мед. панорама. 2002. №3. С. 32 – 36.

5. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2002. Vol. 25, Suppl. 1. P. s94 ? s96.

6. Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol. 2004 Sep. Vol. 191, №3. P. 969 ? 974