

## Оригинальные статьи

ПАВЛОВА Н.Г., ТАЛАНТОВА О.Е.,  
КОНСТАНТИНОВА Н.Н.

### Становление плодово-плацентарного кровообращения при сахарном диабете I типа

*Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН  
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3*

#### Реферат

В статье представлены результаты исследования становления артериальной и венозной плодово-плацентарной гемодинамики при сахарном диабете I типа на протяжении первой половины беременности. Описаны компенсаторно-приспособительные гемодинамические реакции плодово-плацентарного кровообращения, развивающиеся на фоне плацентарной недостаточности, на ранних сроках беременности (до 16-й недели беременности). Показано, что в дальнейшем появляются и нарастают патологические гемодинамические реакции артериальной и венозной гемодинамики, наиболее выраженные при наличии сосудистых осложнений диабета у матери.

*Ключевые слова: плодово-плацентарное кровообращение, сахарный диабет I типа при беременности.*

**Pavlova N.G., Talantova O.E., Konstantinova N.N.  
Formation of fetal-placental circulation in type I diabetes mellitus**

*The Ott Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS,  
199034, St.-Petersburg, Mendelleevskaya line, 3*

#### Abstract

The article presents results of investigation of arterial and venous fetal-placental circulation in type I diabetes mellitus during first half of pregnancy. The compensatory-adaptive haemodynamic reactions of fetal-placental circulation developing on the background of placenta insufficiency in early pregnancy (before 16-th week of pregnancy) are described. It was shown that later on pathologic haemodynamic reactions of arterial and venous circulation, more manifested in women with vascular complications of diabetes, develop and increase.

*Key words: fetal-placental circulation, type I diabetes mellitus in pregnancy.*

Известно, что при беременности, сочетающейся с сахарным диабетом I типа у матери, особенно в условиях недостаточной компенсации заболевания у женщины, наблюдаются нарушения развития хориона [4, 7], изменяются условия доставки кислорода к тканям плода, за счет снижения сродства фетального гемоглобина к кислороду [8], а также усиленного его потребления тканями (особенно нервной) из-за повышенного клеточного метаболизма, возникающего на фоне эпизодов гипергликемии [11]. У плода наблюдается гиперинсулинизм. Кроме того, выявляются нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, возникающие на фоне структурно-функциональных изменений в плаценте. Плацентарная недостаточность, в свою очередь, является причиной развития хронической гипоксии у плода. Исследования плацентарной гемодинамики, проведенные различными авторами в III триместре беременности, сочетающейся с сахарным диабетом I типа, показали, что даже при субкомпенсированном течении заболевания у матери выявляются наруше-

ния плодово-плацентарного кровотока. При тяжелом декомпенсированном сахарном диабете, наличии сосудистых осложнений и/или гестоза у женщины, гемодинамические изменения происходят не только в плодово-плацентарном, но и в маточно-плацентарном звене функциональной системы «мать–плацента–плод». В ряде случаев они сопровождаются централизацией плодового кровотока, а также признаками нарушения периферической гемодинамики плода [3]. Однако в литературе отсутствуют данные о том, насколько рано появляются гемодинамические изменения венозного и артериального плодово-плацентарного кровообращения при наличии сахарного диабета I типа у матери и какой характер они носят.

#### Цель работы

Цель настоящего исследования заключалась в изучении становления плодово-плацентарного кровообращения при сахарном диабете I типа в первой половине беременности.

**Материалы и методы исследования**

Проведено обследование 47 женщин, страдающих сахарным диабетом I типа, и их плодов. Из них у 15 пациенток беременность была прервана путем медицинского аборта в сроки от 6 до 13 недель. У остальных 32 женщин беременность прогрессировала, и исследование беременных и плодов проводилось с 6-ой недели и далее в динамике с интервалом в две недели, до 24 недели беременности. Группу сравнения составили 15 здоровых женщин и их плодов в сопоставимые сроки беременности.

Оценку степени компенсации сахарного диабета у беременных проводили на основании определения уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в их крови, который свидетельствует о компенсации заболевания на протяжении 2-х предшествующих определению месяцев. Критерием компенсированного течения диабета считали уровень HbA1c в крови женщин, равный или ниже 7%, при его уровне свыше 7% диабет считали декомпенсированным.

Допплерометрические исследования с применением цветного доплеровского картирования производили на ультразвуковом диагностическом приборе «АЛОКА» SSD-2000 в следующих сосудах: артерии пуповины, средней мозговой артерии, венозном протоке плода. Исследование кровотока в артерии пуповины проводили в ее средней части, одинаково удаленной как от места вхождения в плаценту, так и в брюшную полость плода. Визуализацию средней мозговой артерии осуществляли при поперечном сканировании головки плода на уровне ножек мозга. Учитывая малые размеры мозговых сосудов плода в первом триместре беременности, точная идентификация средней мозговой артерии не представлялась возможной, поэтому оценивали общий сигнал, полученный от средней и передней мозговых, а также основной артерий мозга, путем установки пробного объема кпереди от ножек плода. Исследование кровотока в венозном протоке проводили в области его перешейка

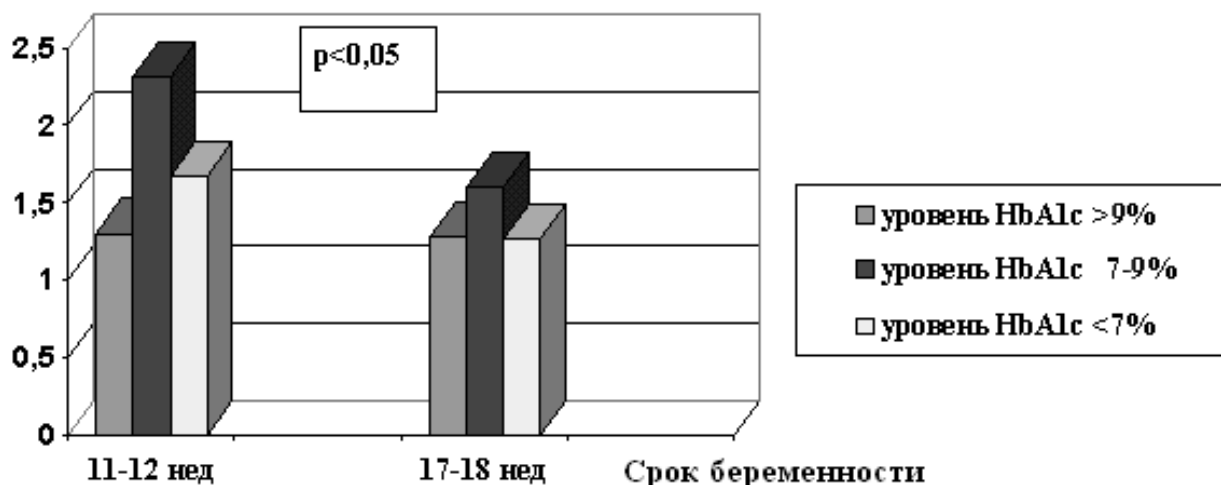
при поперечном сканировании живота плода справа от его желудка и спереди от абдоминального отдела нисходящей аорты.

Для оценки характера артериального и венозного кровотока использовали качественный и количественный анализ кривых скоростей кровотока (КСК). Анализ артериального кровотока проводился путем вычисления систоло-диастолического отношения (СДО) и пульсационного индекса (ПИ). СДО и ПИ характеризуют сосудистое сопротивление периферической части сосудистого русла в исследуемом сосуде. Количественный анализ характера кровотока в венозном протоке включал в себя оценку следующих параметров: максимальной систолической скорости во время сокращения желудочков сердца (А), максимальной диастолической скорости в ту же фазу сердечного цикла (В), максимальной скорости кровотока в период систолы предсердий сердца плода (С), средней скорости кровотока (М). Качественный анализ проводили путем вычисления систоло-диастолического отношения (СДОВ), пульсационного индекса (ПИВ), индекса максимальной скорости (ИМСВ), индекса резистентности венозного протока (ИРВ) и систоло-артериального отношения (САО).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statgraphics v.7.0, Statistica for Windows v.5.0 и др.) методами параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

**Результаты исследования**

Результаты сравнительного изучения особенностей плацентарной гемодинамики в первой половине беременности, сочетающейся с сахарным диабетом I типа, и при ее физиологическом течении выявили у большинства плодов женщин с сахарным диабетом



**Рис. 1** Пульсационный индекс (ПИ) в артерии пуповины у плодов в 11-12 и 17-18 недель беременности, в зависимости от уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у матери.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

более раннее появление диастолического компонента кровотока в артерии пуповины (уже на 11-ой неделе) и в средней мозговой артерии плода (с 10-ой недели). При этом, в 11-12 и в 15-16 недель беременности у плодов при сахарном диабете I типа, по сравнению с плодами при физиологической беременности, в артерии пуповины наблюдалось более низкое сосудистое сопротивление. Это проявлялось в более низких значениях ПИ в этом сосуде: на 32,5% ниже в 11-12 недель ( $1,87 \pm 0,18$  и  $2,77 \pm 0,05$  соответственно,  $p < 0,001$ ) и на 13% – в 15-16 недель беременности ( $1,61 \pm 0,08$  и  $1,85 \pm 0,08$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Значения ПИ в артерии пуповины зависели от уровня HbA1c в крови у матери (см.рис.1). Из рисунка видно, что в 11-12 и 17-18 недель они были достоверно ниже у плодов, матери которых имели HbA1c более 9%, по сравнению с теми, уровень HbA1c в крови которых был 7-9% ( $1,30 \pm 0,09$  и  $2,31 \pm 0,25$ ,  $p < 0,05$ ;  $1,29 \pm 0,16$  и  $1,61 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$  соответственно). В свою очередь, у последних они были достоверно выше, чем у плодов женщин,

сахарный диабет у которых был компенсирован ( $1,61 \pm 0,04$  и  $1,27 \pm 0,22$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Результаты исследования характера мозгового кровообращения у плодов при сахарном диабете I типа и при физиологической беременности показали, что у первых уже до 10-ой недели беременности наблюдается более низкая сосудистая резистентность в средней мозговой артерии, которая выражалась в более низких значениях ПИ ( $1,85 \pm 0,17$  и  $2,83 \pm 0,06$  соответственно,  $p < 0,001$ ). При этом, значения СДО у плодов в этом сосуде были почти в 2 раза ниже при умеренной декомпенсации сахарного диабета (HbA1c – 7-9%), чем таковые при декомпенсированном течении заболевания (см. рис.2).

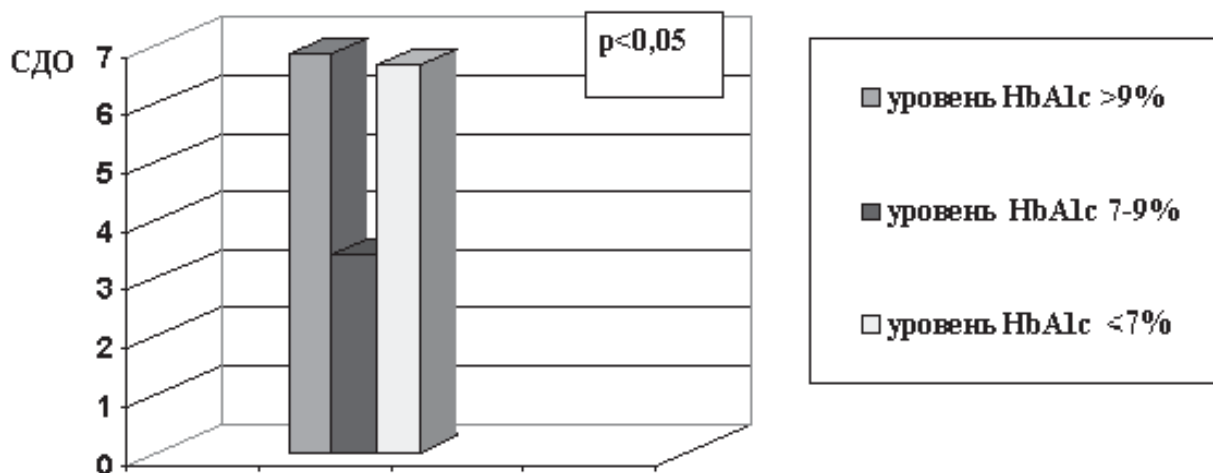
Однако наиболее ранние отклонения от нормы показателей плацентарной гемодинамики при сахарном диабете I типа нами были обнаружены в венозном протоке плодов. Несмотря на то, что кровотоки в венозном протоке у плодов, как при сахарном диабете, так и при физиологической беременности на протяжении всего периода наблюдения являлся ортоград-

Сравнительная динамика величин максимальной систолической (А) и максимальной диастолической (В) скоростей кровотока в венозном протоке у плодов в 1-ой половине беременности при ее физиологическом течении и при сочетании с сахарным диабетом I типа (M±m)

Таблица 1

Срок беременности, неделя	Скорость кровотока в венозном протоке			
	А		В	
	Физиологическая беременность	Сахарный диабет I типа у матери	Физиологическая беременность	Сахарный диабет I типа у матери
До 10	$22,86 \pm 0,88$ n=26	$16,42 \pm 2,76$ *	$17,53 \pm 1,11$ n=26	$14,8 \pm 2,58$ n=6
11-12	$24,28 \pm 1,72$ n=18	$23,9 \pm 2,08$ n=9	$20,02 \pm 0,75$ n=18	$19,24 \pm 1,66$ n=9
13-14	$30,81 \pm 2,31$ n=15	$21,81 \pm 1,71$ *	$25,34 \pm 1,83$ n=15	$17,81 \pm 1,68$ *
15-16	$31,79 \pm 2,16$ n=17	$26,82 \pm 3,42$ n=18	$26,46 \pm 1,32$ n=17	$22,8 \pm 3,16$ n=18
17-18	$34,01 \pm 2,29$ n=19	$27,56 \pm 2,36$ n=12	$27,81 \pm 1,11$ n=19	$23,47 \pm 2,57$ n=12
19-20	$41,14 \pm 2,05$ n=13	$31,22 \pm 2,86$ **	$34,06 \pm 0,63$ n=13	$26,43 \pm 2,93$ **
21-22	$44,88 \pm 2,16$ n=17	$27,09 \pm 4,37$ ***	$34,91 \pm 1,32$ n=17	$21,37 \pm 2,72$ ***
23-24	$44,68 \pm 2,47$ n=21	$23,22 \pm 2,67$ ***	$34,59 \pm 1,21$ n=21	$17,95 \pm 2,47$ ***

\*- $p < 0,01$ ; \*\*- $p < 0,05$ ; \*\*\*- $p < 0,001$  - даны по сравнению с максимальной систолической и максимальной диастолической скоростями кровотока в венозном протоке у плодов при физиологическом протекающей беременности.

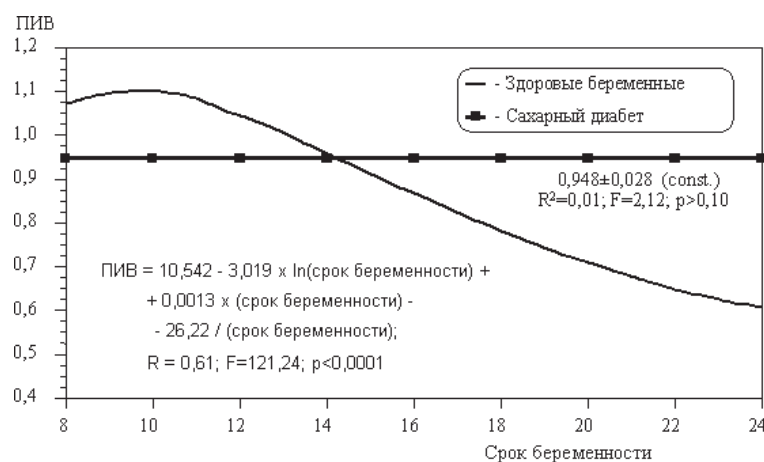


**Рис. 2** Систола-диастолическое отношение (СДО) в средней мозговой артерии у плодов до 10 недель беременности в зависимости от уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у матери.

ным, нами выявлена задержка скорости нарастания его интенсивности у плодов при сахарном диабете с увеличением срока беременности (см. таблицу 1).

Из таблицы видно, что значения А в венозном протоке у плодов при сахарном диабете до 10-ой недели беременности были ниже на 28,2%, в 13-14 недель – на 29,2%, в 21-22 недели – на 39,6%, в 23-24 недели – на 48%, по сравнению с ее значениями у плодов при физиологической беременности. Однонаправленные изменения в венозном протоке плодов при сахарном диабете происходили и со значениями В.

Кроме того, с 9-ой по 16-ю неделю беременности нами были обнаружены более низкие показатели СДОВ, САО, ИРВ при сахарном диабете I типа, по сравнению с таковыми при физиологической беременности. При этом, значения ПИВ у плодов при диабете в этот период гестации существенно не менялись, в то время как при физиологической беременности наблюдалось их снижение с увеличением срока беременности (см. рис. 3).



**Рис. 3** Динамика изменения пульсационного индекса в венозном протоке (ПИВ) у плодов в течение первой половины беременности при ее физиологическом течении и при сочетании с сахарным диабетом I типа.

Достоверно различались показатели плодово-плацентарной гемодинамики при сахарном диабете I типа и при физиологической беременности и после 18-ой недели беременности. Так, в 19-20 недель выявлено достоверное повышение СДО в средней мозговой артерии плодов, матери которых имели сахарный диабет I типа, по сравнению с таковым при физиологической беременности ( $6,49 \pm 0,36$  и  $5,46 \pm 0,24$  соответственно,  $p < 0,05$ ). В 23-24 недели аналогичные изменения сосудистого сопротивления (по значениям СДО) были нами обнаружены в артерии пуповины ( $4,04 \pm 0,22$  и  $3,43 \pm 0,12$  соответственно,  $p < 0,05$ ). При этом, если беременная имела сосудистые осложнения сахарного диабета, независимо от степени компенсации заболевания, достоверные нарушения сосудистой резистентности в артерии пуповины и средней мозговой артерии плодов появлялись на 1-2 недели раньше, по сравнению с плодами женщин, не имевших сосудистых осложнений диабета. Так, значения ИР в артерии пуповины были  $0,75 \pm 0,01$  и  $0,64 \pm 0,03$  соответственно ( $p < 0,05$ ), а значения ПИ –  $1,25 \pm 0,04$  и  $0,96 \pm 0,08$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Внедрение в клиническую практику интенсивной инсулинотерапии, успехи, достигнутые специалистами - перинатологами привели к значительному снижению уровня перинатальной смертности при беременности, сочетающейся с сахарным диабетом I типа. Однако уровень перинатальной заболеваемости при этой патологии остается по-прежнему высоким. Современная перинатология стала носить профилактический характер, направленный на выявление групп риска по развитию перинатальной патологии. Одной из таких групп риска являются плоды, развивающиеся при наличии сахарного диабета I типа у матери.



Развитие гемодинамической системы мать–плацента–плод, в которой одновременно формируется маточно-плацентарное и плодово-плацентарное кровообращение, необходимо для выживания и нормального развития плода на разных этапах внутриутробного развития. В литературе имеются противоречивые данные о гемодинамике в функциональной системе мать–плацента–плод при сахарном диабете I типа у матери и влиянии на нее степени компенсации заболевания, а также сосудистых осложнений диабета. Обсуждаемые результаты этих исследований получены в основном во II и III триместрах беременности [6, 10, 13, 14].

Известно, что с увеличением срока физиологической беременности наблюдается постепенное снижение показателей сосудистой резистентности в плодово-плацентарной системе. При этом, наиболее выраженное снижение наблюдается во внутричерепных сосудах плода, по сравнению с другими отделами его сосудистой системы. В первом триместре физиологической беременности кровотоки в артерии пуповины, как правило, характеризуется отсутствием диастолического компонента [12]. Результаты нашего исследования показали, что при сахарном диабете I типа, независимо от степени его компенсации, диастолическая скорость в этом сосуде появляется, в среднем, на 2-3 недели раньше, чем при физиологическом течении беременности, что свидетельствует о более низкой сосудистой резистентности плацентарному кровотоку в ранние сроки беременности. К концу ее первой половины (23-24 недели) показатели сосудистой резистентности в артерии пуповины достоверно превышают аналогичные показатели при неосложненном течении беременности.

У плодов при сахарном диабете раньше появлялся диастолический компонент кровотока и в средней мозговой артерии плодов. Этот факт также говорит о наличии более низкого сосудистого сопротивления кровотоку и в этом сосуде у плодов при сахарном диабете, по сравнению с плодами, развивающимися при физиологической беременности. Увеличение диастолического компонента в мозговых сосудах плода в более поздние сроки беременности относят к ранним признакам развития гипоксии тканей его мозга [1]. Выявленные нами у плодов при сахарном диабете явления мы рассматриваем как компенсаторно-приспособительные гемодинамические реакции, обеспечивающие нормальное развитие плода в условиях рано возникающих метаболических нарушений в плаценте при сахарном диабете. Они обеспечивают защиту развивающегося мозга плода.

С увеличением срока беременности в артерии пуповины и в средней мозговой артерии у плодов при сахарном диабете были выявлены аналогичные особенности кровотока: низкие показатели сосудистой резистентности в ранние сроки беременности и повышение их, по сравнению с таковыми при физиологической беременности к концу ее первой половины. При

этом, у пациенток, имевших сосудистые осложнения диабета, повышение резистентности мозговому кровотоку у плодов было зарегистрировано раньше – в 17-18 недель.

При развитии плацентарной недостаточности происходят изменения не только артериального, но и венозного кровообращения [2, 5]. Однако в литературе практически отсутствует данные о характере венозного кровообращения у плода при беременности, сочетающейся с сахарным диабетом I типа. Мы исследовали характер кровотока в венозном протоке плода. В нашем исследовании кровотоки в венозном протоке на протяжении первой половины беременности как при физиологическом ее течении, так и при сахарном диабете, был ортоградным, что позволяет обеспечивать оптимальные условия для кровоснабжения головного мозга высокоокисленированной кровью. Экспериментальные исследования показали, что гипоксия плода приводит к расширению входного диаметра венозного протока и к увеличению процента шунтируемой через венозный проток крови [9]. В нашем исследовании при сахарном диабете у матери в течение первой половины беременности интенсивность кровотока в венозном протоке, также как при физиологической беременности, увеличивалась. Однако ее значения в исследуемые нами сроки были намного ниже, чем в норме. СДО, КСК в этом сосуде, по мере прогрессирования беременности, увеличивалось, тогда как при нормальном течении беременности оно снижалось. Значения ИМСВ и ПИВ на протяжении первой половины беременности существенно не менялись, в то время как при физиологической беременности наблюдалось их снижение с увеличением срока беременности. При этом именно в венозном протоке нами были зарегистрированы наиболее ранние (до 10-ой недели) отклонения от нормы показатели гемодинамики, свидетельствующие о развитии плацентарной недостаточности в первой половине беременности, сочетающейся с сахарным диабетом I типа. С 17-18 недели беременности при сочетании ее с сахарным диабетом наблюдалось повышение сосудистой резистентности кровотоку в венозном протоке, в то время как в физиологических условиях отмечалось прогрессивное ее снижение. Интенсивный процесс нейрогистогенеза и значительное развитие головной части плода в первой половине беременности требует создания оптимальных условий адекватного кровоснабжения и оттока венозной крови из верхней половины туловища и, в частности, из головного мозга плода. Более низкое сосудистое сопротивление и раннее появление диастолической скорости кровотока в артериальных сосудах у плода при сахарном диабете по сравнению с нормой для данного срока беременности, также направлено на адекватное кровоснабжение головного мозга и, следовательно, могут рассматриваться как адаптивные реакции. Большинство изменений плодово-плацентарного кровообращения при сахарном диабете I типа вы-

явлены в начале второго триместра беременности. Возможно, это связано с тем, что к этому сроку заканчивается васкуляризация вторичных ворсин хориона и выявляются их наибольшие нарушения, которые уже недостаточно компенсируются гемодинамическими реакциями в фетоплацентарной системе. Кроме того, в этот период происходит регрессия желточного круга кровообращения, который имеет значение в адаптивных гемодинамических реакциях плодово-плацентарной системы.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что на ранних сроках беременности, сочетающейся с сахарным диабетом I типа, гемодинамические реакции плодово-плацентарного кровообращения носят адаптивно-приспособительный характер. К концу первой половины беременности, при развитии плацентарной недостаточности они приобретают патологический характер. Степень выраженности гемодинамических реакций зависит от компенсации заболевания у матери и наличия у нее сосудистых осложнений диабета.

### Литература

1. Гудмунссон С. Значение доплерометрии при ведении беременных с подозрением на внутриутробную задержку развития плода. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. 1994; (1); 15-25.
2. Коган И.Ю. Становление венозного кровообращения плода при нормально протекающей беременности: Автореф. диссертации канд. мед. наук. – СПб.: 1999. – 29 с.
3. Литвинова М.Ф. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы плода при инсулинзависимом сахарном диабете у матери: Дис. кан. мед. наук. – СПб., 1996. – 210 с.
4. Моисеенко М.М. Особенности течения, исхода беременности для плода и новорожденного у беременной, страдающей сахарным диабетом. *Сахарный диабет и беременность: Материалы симпозиума*. – СПб., 1991. – С.79-82.
5. Полянин А.А., Коган И.Ю. Венозное кровообращение плода при нормально протекающей и осложненной беременности. – СПб., 2002. – 158 с.
6. Bracero L., Schulman H., Fleisher A. Umbilical artery velocimetry in diabetes and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 68: 654-658.
7. Diamant Y.E., Gale R. *The fetus and infant of the diabetic mother: The intrauterine life – management and therapy* / Eds. J.G. Schenker and D. Weinstein. – Amsterdam, N-Y.: *Excerpta Medica*, 1986. – P.23-30.
8. Hoet J.H. *Diabetes and pregnancy symposium III. 5-th Europ. Congress of Perinatal Medicine*. – Uppsala., 1976. – P. 85-87.
9. Kiserud T., Ozaki T., Nishina H., Rodeck C., Hanson A.M. Effect of NO, phenylephrine, and hypoxemia on ductus venosus diameter in fetal sheep. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; 279: H1166-H1171.
10. Landon M.B., Gabbe S.G., Bruner J.P. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet. Gynecol.* 1989; 73: 961-965.
11. Schroeder R.E., Devaskar U.P., Trale S.E. et al. Effect of maternal diabetes on the expression of genes regulating fetal brain glucose uptake. *Diabetes*. 1993; 42 (10): 1487-1496.
12. Van Zalen-Sprock M.M., Van Vugt J.M.G., Colenbrander G.J., Geijn H.P. First-trimester uteroplacental and fetal blood flow velocity waveforms in normally developing fetuses: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1994; 4: 284-288.
13. Zimmermann P., Kujansuu E. and Tuimala R. Doppler flow velocimetry of uterine and uteroplacental circulation in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Perinat. Med.* 1994; 22: 137-147.
14. Zimmermann P., Kujansuu E. and Tuimala R. Doppler velocimetry of umbilical artery in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur. J. Obstet. Reprod. Biol.* 1992; 47: 85-93.