



ФГБУ ЭНЦ,
отделение
эндокринной
гинекологии
с группой скрининга
и профилактики
репродуктивных
нарушений

Современные аспекты предгравидарной подготовки у женщин с сахарным диабетом

Д. м. н. О.Р. ГРИГОРЯН, д. м. н., проф. Е.Н. АНДРЕЕВА

Беременность представляет собой сложное метаболическое состояние, включающее в себя резкие изменения в секреции гормонов на фоне возрастающих потребностей в богатых энергией соединениях, необходимых для роста и развития плода. У женщин с диагностируемым сахарным диабетом (СД) всегда больший риск развития акушерских осложнений, которые можно предотвратить, учитывая факторы риска развития СД, критерии ранней диагностики, алгоритм ведения беременности, а также при условии тщательного ведения послеродового периода.

В ретроспективных исследованиях был выявлен ряд патологий репродуктивной системы у женщин с сахарным диабетом [СД]. К ним относятся позднее менархе и ранняя менопауза, задержка овуляции и большая частота нарушений менструального цикла. В одном из ретроспективных анализов была отмечена положительная корреляция между длительностью диабета и поздним началом менархе (даже при учете возраста наступления менархе у матерей обследуемых). При наблюдении за группой женщин репродуктивного возраста с диабетом было установлено, что примерно 20% не смогли забеременеть в течение 2 лет. Неспособность самостоятельного зачатия ассоциировалась с более ранним началом диабета и более высокими дозами ежедневно вводимого инсулина [1]. Механизмы, определяющие низкую фертильность женщин с диабетом, не до конца

изучены. Они могут быть связаны с нарушением функций гипоталамо-гипофизарной системы: снижением выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) в ответ на гонадотропин-рилизинг-гормон, снижением базальных концентраций ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), снижением концентрации тиреотропина, что приводит к снижению концентрации тироксина и нарушению синтеза или выброса пролактина и др. СД также может влиять на репродуктивную систему через инсулинозависимые процессы в клетках яичников. Действительно, у крыс с диабетом, вызванным аллоксаном, масса яичников снижена. Вероятно, это является результатом снижения влияния гонадотропинов на яичники. Было также обнаружено, что в зернистых клетках, взятых у женщин с диабетом, значительно снижен уровень синтеза прогестерона при стимуляции инсулином даже при условии хорошего контроля гликемии [2].

Таким образом, гипергликемия при диабете, по-видимому, влияет на различные отделы репродуктивной системы. Следовательно, улучшение контроля гликемии теоретически должно увеличить фертильность женщин с СД. Анализ таблиц продолжительности жизни выявляет, что в группе женщин с диабетом общая частота беременностей в каждой контрольной временной точке в течение 24 месяцев была ниже, чем у женщин без диабета. Кроме того, частота зачатий была выше у женщин с хорошим контролем гликемии, что оценивалось по уровню гликированного гемоглобина [1].

Возможность увеличения риска спонтанного аборта (СА) у женщин с диабетом до сих пор является предметом научных дискуссий. По данным обзора 58 исследований, результаты которых были опубликованы в период 1940–1988 гг., общая частота СА составляет 10% и соответствует таковой в общей популяции. Однако большая часть этих исследований имела методологические погрешности, которые затрудняют интерпретацию результатов. По данным проспективных, тщательно спланированных исследований, частота СА в течение беременности у женщин с сахарным диабетом 1 типа составляет 15–30% [3]. Недавно опубликованное обширное ретроспективное исследование из Дании выявило, что частота СА у женщин с СД 1 типа составляет 17,5%, в отличие от популяции здоровых женщин, где частота СА



равна 10–12%. Некоторые исследователи установили связь между СА и плохим контролем гликемии (более высокий уровень гликированного гемоглобина) в первом триместре беременности. Кроме того, возникновение СА определялось качеством контроля гликемии в период, близкий к зачатию, а не в период, предшествовавший выкидышу [3].

Увеличение риска СА во время беременности при диабете наиболее вероятно связано с токсическим воздействием на развивающийся эмбрион. Это может привести к дегенерации эмбриона и появлению пустого плодного яйца (анэмбрионии) или порокам развития, несовместимым с внутриматочной жизнью. Другие возможные причины СА при плохом контроле гликемии – это аномальная плацентация и васкуляризация и, вероятно, более высокая частота хромосомных аномалий [3]. До сих пор обсуждается вопрос о существовании порога гликемии, над которым повышается риск СА у женщин с диабетом. В исследовании «Диабет на ранних этапах беременности» (The Diabetes in Early Pregnancy, DIER) пороговый эффект гликемии обнаружен не был: чем выше был уровень HbA1c в первом триместре беременности, тем больше был риск возникновения СА. Подобная зависимость по типу «доза – эффект» между неадекватным контролем гликемии и СА была продемонстрирована G.L. Nielsen и соавт. Таким образом, очевидно, что улучшение контроля гликемии до зачатия уменьшает риск СА [4].

Врожденные пороки развития (ВПР) – это главная причина перинатальной смертности среди детей, рожденных от матерей с диабетом. В структуре перинатальной смертности детей, рожденных от матерей с диабетом, на ВПР приходится 50%, а рожденных от здоровых матерей – 20–30%. Женщины, заболевшие диабетом до беременности, имеют повышенный риск развития пороков у плода. Даже если гипергликемия натошак выявлена впервые во

время беременности и с большой долей вероятности женщина до этого не имела диабета, существует повышенный риск возникновения врожденных пороков развития у потомства, что подтверждает способность гипергликемии увеличивать частоту вышеуказанной патологии [5].

В нескольких исследованиях была установлена взаимосвязь между ВПР и плохим контролем гликемии у женщин с диабетом: более высокая концентрация HbA1c в течение первого триместра беременности определяла повышенный риск развития ВПР. В трех исследованиях был обнаружен пороговый эффект гликемии в отношении повышенного риска ВПР; кроме того, установлено, что риск возникновения ВПР повышается при наличии диабетической ангиопатии у матери [5, 6].

В последние годы в центрах, специализирующихся на интенсивном лечении беременных с диабетом, отмечено снижение частоты ВПР по сравнению с началом 1980-х, что связано с заблаговременным назначением фолиевой кислоты до и во время беременности. Однако общая частота ВПР, по данным опубликованных обзоров за период до 2008 г., остается на уровне 4,2–9,4%, что в несколько раз выше, чем в основной популяции. О том, что дефицит фолиевой кислоты у беременных приводит к развитию врожденной патологии центральной нервной системы у детей, известно уже на протяжении 50 лет. Дефекты нервной трубки – один из самых серьезных врожденных пороков, spina bifida и анэнцефалия – наиболее часто встречающиеся среди них. По статистике, каждый год в мире рождается 500 000 детей с такими аномалиями. Еще в 1964 г. журнал Lancet опубликовал результаты ливерпульского исследования, в котором из 98 женщин, родивших детей с дефектами центральной нервной системы, у 54 было установлено нарушение метаболизма фолиевой кислоты. В норме в течение 28 дней после оплодотворения развитие нервной трубки плода за-

вершается, и очень важно, чтобы в этот период беременные принимали фолиевую кислоту. Однако часто на этом сроке женщины еще не знают о своей беременности. Дефекты нервной трубки развиваются вследствие нарушений ее закрытия либо, в некоторых случаях, в результате повторного открытия. Анэнцефалия приводит либо к мертворождению, либо к скорой смерти после рождения, в то время как новорожденные со spina bifida сегодня выживают, особенно при интенсивном лечении и хирургических вмешательствах. Эти дети чаще всего становятся тяжелыми инвалидами с параличами и нарушениями газовых функций. В легком варианте это кифозы и сколиозы.

В последние годы появились данные о важной роли гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях (в том числе в акушерской практике) и ее связи с недостатком фолиевой кислоты. K.S. McCully доказал связь между повышенным уровнем гомоцистеина (ГЦ) в крови, нарушением метаболизма или недостатком фолиевой кислоты и ранним развитием атеросклероза. Впоследствии во многих исследованиях была доказана роль ГГЦ в патогенезе раннего инфаркта миокарда и тромбоваскулярной болезни, развитии тромбоза глубоких и поверхностных вен, тромбоза сонных артерий, болезни Крона, некоторых психических заболеваний (эпилепсия) и др. Имеются данные о наличии корреляции между ГГЦ и развитием синдрома Дауна. В последние же годы ГГЦ связывают с акушерской патологией, включая привычные выкидыши, гестозы, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП), плацентарную недостаточность, задержку внутриутробного развития плода (ЗВУР). Гомоцистеин метаболизируется путем реметилиляции или транссульфурации. Процесс метаболизма происходит с участием витаминов – фолие-

эндокринология



вой кислоты и ее производных – фолатов – в качестве кофакторов, а также V_2 , V_6 , V_{12} и других. Нормальное содержание фолатов в крови у небеременных составляет 5–15 мкмоль/л. При уровне ГЦ 16–30 мкмоль/л диагностируется легкая форма ГЦ, 31–100 мкмоль/л – средняя, более 100 мкмоль/л – тяжелая. Однако у беременных концентрация ГЦ в крови значительно ниже, чем у небеременных, и составляет в норме 3–4 (до 5) мкмоль/л.

На ранних сроках беременности ГЦ может быть связана с нарушением плацентации, фетоплацентарного кровотока и, следовательно, с невынашиванием беременности. На более поздних сроках (II, III триместры) – с развитием хронической плацентарной недостаточности, ПОНРП, хронической внутриутробной гипоксии плода, гипотрофии плода и ряда осложнений периода новорожденности. Согласно данным А.Д. Макацарии (2001), мутация МТНFR и сопровождающая ее ГЦ были обнаружены у 45% обследованных женщин с привычной потерей беременности. У пациенток с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью, ЗВУР, антенатальной гибелью плода, ГЦ определяется в 22% случаев. ГЦ также связана с развитием генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде позднего гестоза. При гестозе происходит достоверное повышение содержания ГЦ в крови по сравнению с неосложненной беременностью и имеется прямая корреляция со степенью тяжести гестоза. Все эти утверждения в равной степени относятся и к мутации МТНFR, которая является самой частой причиной ГЦ. При всем многообразии проявлений и причин патогенетическая профилактика и лечение ГЦ различного генеза подразумевает назначение фолиевой кислоты не позднее чем за 4 недели до зачатия и до 12-й недели беременности включительно в дозе не менее 5 мг (Фолацин, «Ядран», Хорватия), а при вы-

раженном дефиците фолата, при гомозиготной мутации МТНFR и средней и тяжелой ГЦ доза фолиевой кислоты увеличивается до 6–8 мг в сутки.

Таким образом, для предотвращения серьезных ВПР при беременности у женщин с диабетом следует концентрировать усилия на контроле гликемии и назначении фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг/сутки (Фолацин, «Ядран», Хорватия) в периконцепционном периоде. Очевидно, что при неадекватном контроле гликемии, аномально высоких значениях HbA_{1c} и ГЦ риск развития ВПР у плода повышается [7].

Несмотря на несомненные успехи в достижении адекватного контроля гликемии при подготовке к беременности, все еще типична ситуация, когда у большинства женщин с СД беременность наступает на фоне декомпенсации заболевания. Специализированные центры прилагают большие усилия и задействуют серьезные ресурсы для изменения этой ситуации. В этой связи отметим: наряду с очевидными преимуществами в отношении клинического исхода беременности, адекватная подготовка к беременности выгодна и с фармакоэкономической точки зрения, поскольку проведение лечения во время беременности увеличивает затраты.

Целевые уровни гликемии для женщин с диабетом в периконцепционном периоде в настоящее время еще не определены. Несмотря на то что в проспективных рандомизированных клинических исследованиях не было определено четких целей контроля гликемии, большинство специалистов рекомендуют строгий контроль гликемии у данной категории больных. Строгий контроль гликемии способствует благоприятному исходу беременности, однако эти успехи следует соотносить с потенциальным увеличением заболеваемости, связанной с гипогликемией у женщин с СД 1 типа [5].

При СД 1 типа, как правило, имеется нарушение регуляции концентрации глюкозы крови

и снижение чувствительности к гипогликемии. Обычно в течение 5 лет от манифестации диабета начинает нарушаться секреция глюкагона в альфа-клетках островков поджелудочной железы. У пациентов с длительностью СД 10 лет и более выявляется нарушение компенсаторного выброса адреналина при гипогликемии. Как правило, у пациентов с диабетом секреция адреналина отсрочена (происходит при более низких концентрациях глюкозы) и снижена (более низкая пиковая концентрация адреналина) по сравнению со здоровыми людьми. Нарушение выброса адреналина в ответ на гипогликемию у этих пациентов происходит из-за снижения чувствительности к гипогликемии, отсутствия ощутимых реакций вегетативной нервной системы на гликемию – тахикардии, тремора и выраженного потоотделения. Следовательно, многие пациенты не могут распознать надвигающуюся угрозу падения уровня глюкозы в крови и не предпринимают никаких действий для предотвращения нейрогликопении. Как только развивается нейрогликопение, сильно ухудшается способность распознать опасность и действовать адекватно, поэтому может произойти дальнейшее ухудшение состояния больного вплоть до возникновения судорог, комы и даже смертельного исхода [8].

Нарушение компенсаторных реакций происходит вследствие естественного течения заболевания. Кроме того, интенсивная инсулинотерапия сама по себе может негативно повлиять на способность организма реагировать на гипогликемию. Действительно, пациенты с хорошим контролем диабета часто переносят снижение концентрации глюкозы плазмы до субнормальных значений без появления симптомов гипогликемии. У таких пациентов для возникновения симптомов гипогликемии и запуска компенсаторных реакций требуются более низкие концентрации глюкозы по сравнению с пациентами с менее строгим контролем. Таким обра-



зом, замыкается порочный круг ятрогенной гипогликемии у пациентов, получающих интенсифицированную инсулинотерапию. Строгий контроль концентрации глюкозы в крови предрасполагает к гипогликемии, которая наиболее выражена у пациентов с нарушением ответных реакций и снижением чувствительности к гипогликемии. Интенсифицированная инсулинотерапия еще больше компрометирует систему компенсаторных реакций и увеличивает риск гипогликемии. Возникающие вследствие этого повторные эпизоды гипогликемии, в свою очередь, нарушают компенсаторные реакции [9]. Беременность сама по себе способствует угнетению компенсаторных реакций. По данным D.R. Coustan и соавт., среди 22 женщин с СД 1 типа, распределенных в группы интенсивной и помповой инсулинотерапии методом случайной выборки, частота умеренной и выраженной гипогликемии составила 72% и 46% соответственно [10]. I.M. Evers и соавт. проанализировали когорту 278 беременных женщин с СД 1 типа и выявили, что до беременности тяжелой гипогликемией встречалась с частотой 25%, а в первом триместре беременности – с частотой 41% [11, 12]. В работе J.L. Kitzmiller и соавт. среди 84 женщин, которые до беременности посещали специализированный медицинский центр, 58% переживали от 1 до 17 эпизодов гипогликемии за неделю в течение первых 7 недель беременности [13]. W.F. Rayburn и соавт. установили, что 36% беременных женщин с СД 1 типа испытывали эпизоды тяжелой симптоматической гипогликемии во время беременности, причем чаще всего эти эпизоды возникали во время сна между полночью и 8 часами утра. Подобные результаты были получены группой исследователей (E. Hellmuth и др.), которые в течение ночи каждый час определяли концентрацию глюкозы в крови у 53 женщин на протяжении I триместра беременности и установили, что 37% испытывали ночную гипогликемию.

У всех беременных, кроме одной женщины, гипогликемия носила бессимптомный характер [5]. По данным R. Kimmerle и соавт., частота тяжелой гликемии составила 41% среди 77 женщин с СД 1 типа, причем большая часть эпизодов приходилась на первую половину беременности [14]. В исследовании 84 беременных с СД 1 типа M. Miodovnik и соавт. установили, что значительная гипогликемия, требующая постороннего вмешательства, встречалась в 71% случаев, с наибольшей частотой между 10-й и 15-й неделями беременности. 34% пациенток имели хотя бы один эпизод тяжелой гипогликемии, которая приводила к судорожным приступам, потере сознания, травме и требовала экстренного назначения глюкагона или внутривенного введения глюкозы [15]. В работе S.G. Gabbe и соавт. в небольшой группе женщин, получавших помповую инсулинотерапию во время беременности, не было отмечено эпизодов тяжелой гипогликемии. У тех же беременных, которые были переведены на такую терапию, отмечалось значительное уменьшение частоты эпизодов тяжелой гипогликемии [16]. Таким образом, лечение с помощью помповой инсулинотерапии во время беременности может предотвратить колебания концентрации глюкозы, от которых, по-видимому, зависит частота и тяжесть гипогликемии. Хотя опасения в отношении гипогликемии в первую очередь касаются беременных с диабетом, следует рассмотреть потенциальные эффекты материнской гипогликемии на развивающийся плод. Исследования *in vivo* и *in vitro* на эмбрионах крыс и мышей выявили зависимость между короткой и продолжительной гипогликемией и увеличением частоты врожденных пороков у плода. Однако влияние материнской гипогликемии на развитие человеческого плода и исход беременности в настоящее время в достаточной мере не изучено. Согласно данным первых работ по обследованию женщин, получавших психиа-

У беременных женщин с СД 1 типа чаще используется интенсифицированная схема инсулинотерапии, включающая одну или больше инъекций инсулина средней длительности действия для достижения адекватного препрандиального уровня сахара в крови и инъекции инсулина короткого действия перед каждым основным приемом пищи для предотвращения постпрандиальной гипергликемии. Средняя потребность составляет 0,86 Ед/кг в первом триместре беременности; 0,95 Ед/кг во втором триместре и 1,2 Ед/кг в третьем.

трическое лечение инсулиновым шоком, существует взаимосвязь между тяжелой гипогликемией во время первого триместра и неблагоприятным исходом беременности [17]. Однако ни одно исследование с участием беременных с СД 1 типа, проведенное после D.J. Impastato и соавт. (1964), не выявило зависимости между материнской гипогликемией и неблагоприятным исходом для плода [8]. В двух независимых друг от друга работах гипогликемия в третьем триместре у женщин с СД 1 типа ассоциировалась с патологическими изменениями базовой частоты сердечных сокращений плода и вариабельности сердечного ритма. В клинических исследованиях умеренной гипогликемии у беременных женщин с СД 1 типа не было обнаружено патологических изменений в частоте сердечных сокращений или поведении плода. A.O. Björklund и соавт. выявили увеличение двигательной активности плода и реактивности сердечного ритма, а также отсутствие патологических изменений формы волны скорости кровотока в почечной артерии во время умеренной гипогликемии. T. Lapidot и соавт. исследовали энергопотре-



бление в мозге плодов кроликов в условиях материнской гипогликемии и предположили, что в условиях гипогликемии мозг плода способен использовать лактат в качестве источника энергии, защищая плод от материнской гипогликемии [9]. До последнего времени женщинам с некомпенсированным диабетом чаще рекомендовали избегать наступления беременности из-за возможности прогрессирования заболевания и осложнений, а также из-за опасения ее неблагоприятного исхода. На самом деле большинство женщин с некомпенсированным диабетом, получавших специализированную пренатальную помощь, могут рассчитывать на благоприятный исход беременности без серьезного вреда для собственного здоровья или здоровья новорожденного [1].

Диабетическая нефропатия – это прогрессирующее заболевание, которое поражает от 30% до 40% пациентов с диабетом, а также наиболее частая причина возникновения такого состояния, как терминальная почечная недостаточность. Как минимум четыре фактора, связанных с беременностью, гипотетически могут увеличить риск развития нефропатии.

1. Во время нормальной беременности уровень клубочковой филь-

трации увеличивается на 40–60%. В связи с тем что диабетическая нефропатия является следствием клубочковой гиперfiltrации, это может спровоцировать развитие и прогрессирование нефропатии.

2. Артериальная гипертензия и преэклампсия, возникающие на фоне беременности, встречаются у 15–20% женщин с диабетом и у большего числа беременных с нефропатией. Системная артериальная гипертензия играет важную роль в прогрессировании нефропатии, поэтому гипертензивные расстройства при беременности могут оказать негативное влияние на функцию почек.

3. Диета с большим содержанием белка может привести к увеличению клубочковой filtration. Таким образом, большее, чем необходимо беременным, содержание белка в пище может потенцировать клубочковую гиперfiltrацию и ускорить естественное течение диабетической нефропатии.

4. Так как ингибиторы АПФ неблагоприятно влияют на беременность, эти замедляющие прогрессирование нефропатии препараты во время беременности отменяют [9].

Наоборот, строгий контроль гликемии, рекомендуемый во время беременности, может оказать благоприятное воздействие на протекание нефропатии. По этой причине очень сложно предсказать общее влияние беременности на диабетическую нефропатию [18]. На данный момент проведено лишь несколько исследований ранних и поздних эффектов беременности на функцию почек. Эти исследования включали относительно небольшое число беременных женщин, а в большей части исследований не выделялась контрольная группа [9].

Беременность у женщин с микроальбуминурией или манифестной нефропатией часто связана со значительным увеличением протеинурии. Чаще всего это явление острое и транзиторное, а массивная протеинурия, развившаяся во

время беременности, регрессирует после родов до прежнего уровня. В большей степени пациентов беспокоят потенциальные отсроченные эффекты беременности на течение нефропатии, однако, как правило, практикующий врач затрудняется с ответом на этот вопрос [9].

Наихудший перинатальный исход отмечается у женщин, имеющих явное нарушение почечной функции со снижением клиренса креатинина и увеличением концентрации креатинина в плазме. Хороший контроль артериального давления имеет первостепенную важность для оптимизации исхода беременности. Хотя в случае беременности выбор антигипертензивных препаратов несколько ограничен (использование ингибиторов АПФ во время беременности противопоказано из-за их потенциального токсического действия на плод), чаще всего используются метилдопа, нифедипин, альфа-адреноблокаторы. Целевое давление у таких пациенток – 130/80 мм рт. ст. [16, 18].

В течение последних двух десятилетий выживаемость детей, рожденных матерями с диабетической нефропатией, стабильно держалась на уровне около 100%. Однако большая часть новорожденных родились раньше срока. Это обуславливает более высокий риск отдаленной детской заболеваемости. Женщина с диабетической нефропатией вполне может ожидать рождения жизнеспособного ребенка, однако эти женщины, скорее всего, будут иметь осложненное течение беременности, которое потребует наблюдения специалистов и интенсивного лечения [9].

Диабетическая ретинопатия, как правило, начинается с фоновой ретинопатии с развитием капиллярных микроаневризм, избыточной сосудистой проницаемостью и формированием окклюзии сосудов. Далее заболевание переходит в фазу пролиферативной ретинопатии с пролиферацией кровеносных сосудов и формированием фиброзной ткани, сокращением

При гестационном сахарном диабете назначение инсулина показано в том случае, если препрандиальный уровень глюкозы превышает 105 мг/дл или постпрандиальный уровень глюкозы превышает 140 мг/дл через 1 ч после еды или 120 мг/дл через 2 ч после еды. Расчетная доза составляет 0,2 Ед инсулина НПХ на кг массы тела один раз в день утром или на ночь (в зависимости от времени суток, когда больше выражена пиковая концентрация глюкозы).



фиброзной ткани и стекловидного тела, кровоизлияниями, что в конце концов приводит к слепоте. Через 20 лет от начала диабета практически у 100% пациентов с манифестацией СД до 30-летнего возраста развивается диабетическая ретинопатия. Примерно 50% из них имеют пролиферативную ретинопатию. Именно поэтому большая часть беременных женщин с ранним началом СД 1 типа к моменту наступления беременности уже имеют определенную степень диабетической ретинопатии. В некоторых случаях к началу беременности ретинопатия уже прогрессировала до пролиферативной фазы [9, 16].

Риск прогрессирования непролиферативной диабетической ретинопатии в пролиферативную (у небеременных женщин) прямо зависит от степени ретинопатии на момент осмотра. В этой связи у пациентов с СД очень важно регулярно проводить исследование глазного дна и своевременно – лазерную фотокоагуляцию. Часто лазерная фотокоагуляция позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания, что в комбинации с другими методами лечения, такими как витректомиа, значительно улучшает прогноз для пациентов с диабетической ретинопатией [1, 9, 16].

В отличие от нефропатии, наличие ретинопатии само по себе не оказывает неблагоприятных эффектов на исход беременности. Некоторые женщины имеют сочетание ретинопатии и нефропатии, но, по-видимому, в этой группе пациенток повышенный риск неблагоприятного исхода беременности в большей степени связан с нефропатией, а не с ретинопатией [1, 9, 16].

Клинические проявления и течение артериальной гипертензии различны у пациенток с СД 1 и 2 типов. На момент выявления СД 1 типа артериальное давление обычно нормальное и, как правило, остается таковым вплоть до развития альбуминурии. В этом случае артериальная гипертензия является следствием

развития диабетической нефропатии и выявляется примерно у 30% пациентов [1, 9, 16]. При СД 2 типа артериальная гипертензия может присутствовать уже на момент постановки диагноза или даже до развития гипергликемии – за счет независимых дополнительных факторов риска, таких как ожирение, пожилой возраст и афроамериканское происхождение. Однако даже после уравнивания групп терапии по возрасту и весу распространенность гипертензии у пациенток с диабетом оказалась в 1,5 раза выше, чем в группах контроля [9]. По данным эпидемиологических исследований, артериальная гипертензия у пациентов с диабетом значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, нефропатии и ретинопатии. Интенсивное лечение гипертензии значимо снижает частоту сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, а также замедляет прогрессирование нефропатии и ретинопатии у пациентов с СД 1 и 2 типов. Порогом артериальной гипертензии в общей популяции считается 140/90 мм рт. ст. у пациентов с диабетом пограничным значением считается 130/80 мм рт. ст. Более высокие значения артериального давления при диабете связаны с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [9, 16].

У женщин с артериальной гипертензией преэклампсия развивается чаще (20%), чем у женщин, имевших исходное нормальное давление (7%). Кроме того, материнская заболеваемость и смертность выше, если преэклампсия развивается на фоне артериальной гипертензии, и ниже – при целевых уровнях артериального давления. Более того, перинатальная заболеваемость и смертность значительно выше среди детей, рожденных женщинами с артериальной гипертензией и особенно с протеинурией [9].

У беременных женщин с артериальной гипертензией, которые принимали антигипертензивные

препараты, артериальное давление поддерживают на уровне не ниже 140/90 мм рт. ст. с целью поддержания адекватной плацентарной перфузии и предотвращения задержки роста плода. Для уменьшения риска развития отсроченных микро- и макроангиопатий у женщин с СД в сочетании с артериальной гипертензией интенсивное лечение следует начинать еще до зачатия, поддерживая артериальное давление на уровне не выше 130/80 мм рт. ст. Необходимость продолжения такого агрессивного лечения во время беременности до сих пор остается предметом дискуссий и требует дальнейших исследований [12, 18].

У женщин с диабетом риск атеросклероза и фатального инфаркта миокарда повышен в три раза. У женщин с исходным заболеванием коронарных артерий сердечно-сосудистые изменения, связанные с беременностью и родами, могут привести к неадекватной перфузии миокарда, инфаркту миокарда и сердечной недостаточности. Увеличение сердечного выброса, уменьшение общего периферического сопротивления сосудов, увеличение потребления кислорода во время физической активности, увеличение венозного возврата во время сокращений матки и острая потеря крови во время родов – все эти факторы могут привести к абсолютной или относительной недостаточности коронарного кровотока. Кроме того, в ранний послеродовой период эти женщины подвержены поражению миокарда и отеку легких в гораздо большей степени. После родов через естественные родовые пути происходит немедленное увеличение сердечного выброса на 60–80%: устранение сдавления полой вены, аутооттрансфузия маточно-плацентарной крови и быстрая мобилизация внесосудистой жидкости – все это увеличивает венозный возврат и ударный объем. При этом вышеуказанные изменения менее значимы при родоразрешении посредством кесарева сечения на фоне контролируемой анальгезии [19].

эндокринология



Отдельного внимания заслуживают последствия гипогликемии у таких пациентов. Как упоминалось выше, ведение строгого контроля гликемии у беременных женщин с СД 1 типа ассоциировано с вы-

соким риском гипогликемии, преимущественно во время первого триместра беременности. Реакция компенсации гипогликемии включает в себя выброс катехоламинов, которые вызывают тахикардию,

могут вызвать аритмию и увеличить метаболические потребности миокарда. Эти изменения особенно опасны у пациенток с исходным поражением коронарных артерий, так как могут привести к острому инфаркту миокарда [5].

По данным литературы (период 1953–1998 гг.), описано 20 клинических наблюдений, когда ишемия или инфаркт миокарда (ИМ) произошли до, в течение или вскоре после беременности у больных с СД. Среди 13 женщин, у которых ишемия миокарда произошла во время беременности или в послеродовом периоде, 7 матерей и 7 детей погибли. Среди 7 случаев ИМ до беременности смертельных исходов не было. Примечательно, что до 1980 г. общая материнская смертность составляла 70% (7 из 10), а после 1980 г. смертность снизилась до 0% (0 из 10), что можно объяснить улучшением качества медицинской помощи, ростом осторожности при ведении данной категории больных, патронированием и мониторингом женщин с заболеваниями коронарных артерий или же наличием систематических ошибок, связанных с публикацией неожиданно успешных исходов беременностей при поражении коронарных артерий [9]. Имеется очень мало данных о взаимном влиянии диабетической нейропатии и беременности. В некоторых исследованиях на фоне беременности было отмечено кратковременное увеличение частоты нейропатии. Однако при долгосрочном наблюдении беременность не увеличивала распространенность данного осложнения [20].

Особое значение при беременности имеет невропатическое поражение автономной нервной системы с парезом желудка, так как при наличии гиперемезиса происходит усиление тошноты и рвоты. Это может привести к нарушению абсорбции питательных веществ, неадекватному питанию и нарушению контроля гликемии. Усиление автономной нейропатии во время беременности было отмечено многими исследова-

NB

На что следует обратить внимание при планировании беременности у женщины с СД

- Обследование женщины с диабетом до зачатия должно включать оценку контроля гликемии, артериального давления, состояния почек и сетчатки, функции щитовидной железы и выявление ишемической болезни сердца, периферической или автономной нейропатии, заболеваний периферических артерий, симптомов гипогликемии.
- Ключ к улучшению исхода беременности у женщин с диабетом – это строгий контроль гликемии. Следует убеждать женщин приходить на консультации и добиваться адекватного контроля гликемии до зачатия.
- Строгий контроль гликемии до зачатия и в ближайший период после него (периконцепционный период), а также заблаговременное назначение фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг (Фолацин, «Ядран», Хорватия) могут минимизировать повышенный риск самопроизвольного аборта и врожденных пороков развития у плода при беременности на фоне диабета [18].
- У большей части женщин с СД 1 типа отмечается ухудшение симптомов гипогликемии во время беременности, особенно в первые несколько месяцев [1].
- По-видимому, гипогликемия не оказывает отрицательного воздействия на развивающийся плод [18].
- Большинство исследований указывают на то, что беременность не связана с развитием нефропатии или прогрессированием существующей легкой нефропатии [9].
- У пациенток с умеренным или выраженным поражением почек беременность может оказать пагубное воздействие в виде прогрессирования заболевания до терминальной почечной недостаточности [9].
- Нарушение функции почек, особенно осложненное артериальной гипертензией, связано с повышенным риском преждевременных родов и ухудшением перинатального исхода [9].
- Прогрессирование ретинопатии во время беременности зависит от тяжести исходного заболевания, чаще развивается у пациентов с артериальной гипертензией, имеет тенденцию к регрессу в послеродовом периоде [9].
- Качество контроля гликемии в период, близкий к зачатию, и степень изменения контроля гликемии во время беременности прямо связаны с прогрессированием ретинопатии [21].
- У женщин с диабетом и артериальной гипертензией агрессивное лечение гипертензии должно быть начато еще до зачатия с целью уменьшения риска развития отсроченных микро- и макроангиопатий [18].
- Риск смерти беременной от ишемического поражения сердца высок, особенно в раннем послеродовом периоде [9].
- Диабет у матери, по-видимому, увеличивает риск некоторых основных акушерских осложнений – преэклампсии, преждевременных родов, полигидрамниона и инфекций [1].
- Неудовлетворительный контроль гликемии у матери прямо связан с увеличением риска акушерских осложнений [1, 18].



телями. При этом некоторые из них отмечают лишь транзиторное улучшение симптомов нейропатии во время беременности. По-видимому, беременность не влияет на естественное течение диабетической автономной нейропатии [7].

При помощи мультидисциплинарного подхода, который включает специальное обучение медицинских сестер, участие диетолога и терапевта в работе диетолога, эндокринолога и акушера-гинеколога, следует добиваться контроля гликемии. Соответствующая диета, самостоятельное мониторирование глюкозы крови (натощак, до и после приема пищи и во время сна) с помощью глюкометров с модулем памяти, самостоятельное введение и последующая коррекция инсулина, программа регулярной физической активности – вот средства достижения оптимального контроля гликемии [2].

Для достижения целевых значений гликемии должна быть введена инсулинотерапия, что обычно подразумевает 3–4 инъекции инсулина в день, составленные из различных комбинаций инсулинов ультракороткого, короткого и промежуточного действия [2].

Врачебный контроль пациентки должен проходить регулярно и часто, отчет о гликемии пациентка должна предоставлять каждые 1–2 недели. Оценка общего контроля гликемии может осуществляться при помощи измерения уровня HbA1c и определения каждые 1–2 недели средней концентрации глюкозы по данным глюкометра. Только когда большая часть измерений концентрации глюкозы в плазме укладывается в желаемый интервал, а концентрация HbA1c уменьшается до уровня, превышающего нормальный не более чем на 1%, пациентка может планировать наступление беременности. При отсутствии беременности в течение 6 месяцев следует направить пациентку к эндокринологу-репродуктологу для исключения или подтверждения бесплодия [3].

Женщинам, получающим ингибиторы АПФ, разрешают принимать препараты до подтверждения беременности. При этом все усилия должны быть направлены на максимально раннее выявление беременности, чтобы вовремя отменить данные препараты [18]. Пациенткам с тяжелой нефропатией и ишемической болезнью сердца беременность не рекомендована, так как вероятность рождения живого ребенка снижена. При наличии пролиферативной или пролиферативной ретинопатии рекомендуется проведение фотокоагуляции. Снижение числа ВПР у плода пациенток, прошедших программу интенсивного преемплантационного лечения, по сравнению с пациентками, которые забеременели без предварительного мониторинга, является обнадеживающим и крайне важным фактом [9]. Так, по данным мультицентрового проспективного исследования Diabetes In Early Pregnancy Study, эти показатели составили 4,9% и 9% соответственно. Хотя всем женщинам с СД рекомендовано преемплантационное ведение с обязательным назначением препаратов фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг/сут (Фолацин, «Ядран», Хорватия), процент оказания данной услуги все равно остается невысоким, частично из-за низкой информированности пациенток, а частично из-за того, что пациентки не всегда следуют предписанному им строгому протоколу. Женщины, принимающие пероральные сахароснижающие средства, должны заменить их инсулинотерапией на период беременности, так как безопасность данных препаратов в настоящее время не доказана. Гипогликемические препараты второго поколения, не проникающие через плацентарный барьер, могут быть предложены для лечения СД 2 типа во время беременности, но следует иметь в виду, что достигнуть нормализации гликемического профиля на фоне их использования сложнее, чем на инсулинотерапии [1, 8, 22].

Уровень глюкозы меняется на протяжении беременности, что связано с прогрессивным увеличением контринсулярных гормонов. Именно поэтому необходимо ежедневное измерение гликемии. Измерение гликированных протеинов (гемоглобина, фруктозамина, альбумина и т.д.) важно для установления средних показателей уровня сахара в крови за период в несколько недель. Являясь основными показателями компенсации заболевания, результаты измерения гликированных протеинов не могут лежать в основе клинических решений, поскольку данным способом врач получает информацию с большой временной задержкой.

Число измерений глюкозы в капиллярной крови и время, когда эти измерения должны проводиться, варьируют в зависимости от клинического опыта врача, хотя в основном рекомендуется проводить измерения 4 раза в день. Если при СД вне беременности показатели препрандиального уровня глюкозы в крови являются основными при подборе необходимых доз инсулина, то при СД во время беременности важнее измерять постпрандиальный уровень глюкозы, так как он больше влияет на формирование макросомии. Определение кетонурии, особенно в утренние часы, также важно, поскольку ночью есть большая вероятность развития гипогликемии (тощачковой) у беременной женщины.

Сегодня вопросы соблюдения диетических рекомендаций у беременных с СД все еще остаются предметом дискуссии. После многих лет использования низкокалорийной диеты, в 1979 г. American Diabetic Association (ADA) предложила нормокалорийную диету, состоящую из 20% белков, менее 30% жиров и 50–60% углеводов с ограничением холестерина, насыщенных жирных кислот и богатую волокнами. В самых последних рекомендациях содержание 10–20% белков остается неизменным, а оставшаяся часть распределяется между жирами и углеводами

эндокринология



Для предотвращения серьезных врожденных пороков развития при беременности у женщин с диабетом следует концентрировать усилия на контроле гликемии и назначении фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг/сутки (Фолацин, «Ядран», Хорватия) в периконцепционном периоде. Очевидно, что при неадекватном контроле гликемии, аномально высоких значениях HbA1c и гипергомоцистеинемии риск развития ВПР у плода повышается.

так, что менее 10% составляют насыщенные жирные кислоты и не более 10% – полиненасыщенные жирные кислоты, 60–70% калорий приходится на мононенасыщенные жирные кислоты и углеводы. Прием пищи в течение дня должен быть распределен таким образом, чтобы не было гипергликемических пиков и эпизодов долгого голодания. Диета предлагает 6 приемов пищи в день, 3 из которых являются основными и 3 дополнительных – утром, в полдень и перед сном – для предотвращения ночной гипогликемии [19].

Диета у беременных женщин с СД и ожирением также является предметом спора. В основном считается, что беременность не самое подходящее время для снижения веса. Не рекомендуется очень строгая диета, так как она может стать причиной возникновения кетонурии. А кетонурия (по данным некоторых исследователей) ассоциирована со снижением интеллектуального коэффициента у будущего потомства. С.М. Peterson и L. Jovanovic предлагают следующую диету для беременных с СД: 30 ккал/кг фактического веса для беременных женщин с нормальным весом; 35–40 ккал/кг для женщин с дефицитом массы тела; 24 ккал/кг для женщин с умеренно выраженным ожирением (120–150% идеального веса) и 12 ккал/кг

для женщин с сильно выраженным ожирением (больше 150% идеального веса), содержащую 20% белков, 40% жиров и 40% углеводов, в связи с тем, что постпрандиальный пик глюкозы зависит от содержания в пище углеводов [19]. При использовании диеты, богатой пищевыми волокнами, L. Neu наблюдал снижение потребности в инсулине, но постпрандиальный уровень глюкозы не снижался. В рандомизированном исследовании E.A. Reese сравнивал диету, богатую пищевыми волокнами, с диетой, предложенной ADA, и не смог продемонстрировать существенной разницы между ними, хотя у женщин, получавших диету, богатую пищевыми волокнами, эпизоды гипогликемии встречались реже и колебание уровня глюкозы было меньше выражено [19]. Во время беременности препараты инсулина применяются как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа и гестационном сахарном диабете (ГСД), когда не удается достичь компенсации заболевания посредством диеты или диеты и физических упражнений. В течение беременности потребность в инсулине быстро меняется. Схемы инсулинотерапии и дозы также меняются в зависимости от типа СД и индивидуальных потребностей пациентки. При СД 1 типа чаще используется интенсифицированная схема инсулинотерапии, включающая одну или больше инъекции инсулина средней длительности действия для достижения адекватного препрандиального уровня сахара в крови и инъекции инсулина короткого действия перед каждым основным приемом пищи для предотвращения постпрандиальной гипергликемии. Средняя потребность составляет 0,86 Ед/кг в первом триместре беременности; 0,95 Ед/кг во втором триместре и 1,2 Ед/кг в третьем. Продолжительное подкожное введение инсулина с помощью инфузионной помпы имеет теоретические преимущества по сравнению с многократным введением доз, так как лучше имитирует физиологическую секрецию.

Но существенных различий между этими двумя способами введения инсулина в смысле качества достижения адекватного уровня глюкозы в настоящее время обнаружено не было [18, 19].

При ГСД назначение инсулина показано в том случае, если препрандиальный уровень глюкозы превышает 105 мг/дл или постпрандиальный уровень глюкозы превышает 140 мг/дл через 1 ч после еды или 120 мг/дл через 2 ч после еды. Расчетная доза составляет 0,2 Ед инсулина НПХ на кг массы тела один раз в день утром или на ночь (в зависимости от времени суток, когда больше выражена пиковая концентрация глюкозы) [18].

Таким образом, при планировании беременности у женщины с СД следует учитывать два вопроса. Во-первых, как диабет влияет на беременность и здоровье ребенка? Во-вторых, как беременность повлияет на течение диабета? Некоторые пациентки, но отнюдь не большинство, высоко мотивированы: они посещают врача в соответствии с расписанием, регулярно и часто используют глюкометры, поддерживают хороший контроль гликемии, придерживаются предписанной диеты и рекомендаций по соблюдению физической активности.

После оценки состояния пациентки можно делать прогноз в отношении течения беременности и предположительных исходов для женщины и ребенка. Далее следует обсуждение результатов с пациенткой и членами ее семьи. Однако следует понимать, что наше современное представление о диабете неполноценно, поэтому практическая деятельность часто определяется не объективными данными, а собственным опытом. Тем не менее очевидно, что строгий контроль уровня гликемии, заблаговременное назначение фолиевой кислоты (Фолацин, «Ядран», Хорватия) – ключ к оптимизации исхода беременности, так как именно данные предписания тесно связаны с риском развития потенциальных осложнений. ☼