

ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О.Р. Григорян, Е.В. Шереметьева, Е.Н. Андреева, И.И. Дедов

ФГУ Эндокринологический научный центр
(дир. - акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) МЗ РФ, Москва

Резюме

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 имеется больший риск развития акушерских осложнений, которые можно предотвратить, благодаря знаниям факторов риска развития СД, критериев ранней диагностики, алгоритма ведения беременности, а также при тщательном ведении послеродового периода.

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет, планирование беременности.

PLANNING OF PREGNANCY IN WOMEN WITH DIABETES

O. R. Grigoryan, E.V. Sheremetyeva, E.N. Andreeva, I.I. Dedov

Head Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Summary

Pregnancy is a complex metabolic state, which includes dramatic changes in hormone secretion, amid growing demand for energy-rich compounds necessary for growth and development of the fetus. Women with diagnosed diabetes is always a greater risk of obstetric complications, which can be prevented by knowing the risk factors for diabetes, the criteria for early diagnosis, an algorithm of pregnancy, careful management of the postpartum period.

Key words: pregnancy, diabetes mellitus, pregnancy planning.

В ретроспективных исследованиях 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 отмечена положительная корреляция между длительностью СД и поздним началом менархе, даже при учете менархе матерей обследуемых. При наблюдении за группой женщин репродуктивного возраста с СД 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 [2].

Механизмы, определяющие низкую фертильность женщин с СД, не до конца понятны. 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 повлиять на репродуктивную систему за счет воздействия на инсу-

линозависимые процессы в клетках яичников. Действительно, у крыс с диабетом, вызванным аллоксаном, масса яичников снижена. Вероятно, это является результатом снижения влияния гонадотропинов на яичники. Также обнаружено, что в зернистых клетках, взятых у женщин больных СД, значительно снижен уровень синтеза прогестерона при стимуляции инсулином даже при условии хорошего контроля гликемии [4,7].

Таким образом, гипергликемия при диабете, по-видимому, влияет на различные отделы репродуктивной системы. Следовательно, улучшение контроля гликемии теоретически должно увеличить фертильность этих женщин. Анализ таблиц продолжительности жизни выявляет, что в группе женщин с диабетом общая частота беременностей в каждой контрольной временной точке в течение 24 мес была ниже, чем у женщин без диабета. Кроме того, частота зачатий была выше у женщин с хорошим контролем гликемии, что оценивалось по концентрации уровня гликированного гемоглобина [2].

Возможность увеличения риска спонтанного аборта (СА) у женщин с диабетом является предметом научных дискуссий по настоящее время. По данным обзора 58 исследований, охватывающих 37 лет (1940-1988 гг.), общая частота СА составляет 10% и соответствует тако-



вой 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 диабетом типа 1 составляет 15-30% [9]. Недавно опубликованное обширное ретроспективное исследование из Дании выявило, что частота СА у женщин с диабетом типа 1 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 в триместре беременности, который проявлялся более высоким уровнем гликированного гемоглобина. Кроме того, возникновение СА определялось качеством контроля гликемии в период близкий к зачатию, а не в период предшествующий выкидышу [9].

Увеличение риска СА во время беременности при СД, наиболее вероятно связано с токсическим воздействием на развивающийся эмбрион. Это может привести к дегенерации эмбриона и появлению пустого плодного яйца (анэмбрионии) или пороками развития, несовместимыми с внутриматочной жизнью. Другие возможные причины СА при плохом контроле гликемии - это аномальная плацентация и васкуляризация и, вероятно, более высокая частота хромосомных аномалий [9]. До сих пор обсуждается вопрос о существовании порога гликемии, после которого повышается риск СА у женщин с СД. В исследовании «Диабет на ранних этапах беременности» (DIEP) пороговый эффект гликемии обнаружен не был: чем больше был уровень HbA1c% в I триместре беременности, тем больше был риск возникновения СА. Подобная зависимость по типу «доза - эффект» между неадекватным контролем гликемии и СА была продемонстрирована Nielsen и соавт. Таким образом, очевидно, что улучшение контроля гликемии до зачатия уменьшает риск СА [23].

Врожденные пороки развития (ВПР) - это единственная наиболее важная причина перинатальной смертности среди детей, рожденных от матерей с СД. У детей, рожденных от матерей с диабетом, на ВПР приходится 50% всей перинатальной смертности, в то время как у детей, рожденных от здоровых матерей, эта величина составляет 20-30%. Женщины с СД, существовавшим до беременности, имеют повышенный риск развития пороков развития у плода. Даже если гипергликемия натошак выявлена впервые во время беременности и с большой долей вероятности раньше женщина не имела диабета, имеется повышенный риск возникновения ВПР у потомства, что подтверждает способность гипергликемии увеличивать частоту указанной патологии [15].

В нескольких исследованиях была установлена взаимосвязь ВПР и плохого контроля гликемии у женщин с СД: более высокая концентрация HbA1c% в течение I триместра беременности определяла повышенный риск развития ВПР. В трех исследованиях был обнаружен пороговый эффект гликемии в отношении повышенного риска ВПР; а риск возникновения ВПР повышается при наличии диабетической ангиопатии у матери [15, 16].

В последние годы в центрах, специализирующихся на интенсивном лечении беременных с СД, отметили снижение частоты ВПР по сравнению с началом 1980-х

годов. Однако общая частота ВПР, по данным опубликованных обзоров, на период 2008 г. остается на уровне 4,2-9,4%, что в несколько раз выше, чем в основной популяции. Таким образом, для предотвращения серьезных ВПР при беременностях у женщин с СД следует концентрировать усилия на контроле гликемии в периконцепционном периоде. Очевидно, что при неадекватном контроле гликемии и аномально высоких значениях HbA1c% риск развития ВПР у плода повышается [24].

Несмотря на несомненные успехи в достижении адекватного контроля гликемии при подготовке к беременности, до сих пор большая часть женщин беременеет до установления строгого контроля гликемии. Специализированные центры прилагают большие усилия и ресурсы для изменения этой ситуации. Кроме очевидного преимущества данного подхода в отношении клинического исхода, адекватная подготовка к беременности более выгодна по соотношению затрат, чем проведение последующего лечения во время беременности.

Целевые уровни гликемии для женщин с СД в периконцепционном периоде в настоящее время ещё не определены. Несмотря на то что в проспективных рандомизированных клинических исследованиях не было определено четких целей контроля гликемии, большая часть специалистов рекомендует 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 типа 1 [15].

При СД типа 1, как правило, имеется нарушение регуляции концентрации глюкозы в крови и снижение чувствительности к гипогликемии. Обычно в течение 5 лет от манифестации диабета начинает нарушаться секреция глюкагона в α -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 СД 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, отсутствием ощутимых реакций вегетативной нервной системы на гликемию - тахикардии, тремора и выраженного потоотделения. Следовательно, многие пациенты не могут распознать надвигающуюся угрозу падения и не предпринимают никаких действий для предотвращения нейрогликопении. Как только развивается нейрогликопения, сильно ухудшается способность распознать опасность и действовать адекватно, поэтому может произойти дальнейшее ухудшение состояния больного вплоть до возникновения судорог, комы и даже смертельного исхода [21].

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 СД часто переносят снижения концентрации глюкозы в плазме крови 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 образом, 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 [8]. Наряду с описанными выше механизмами, беременность сама по себе способствует угнетению компенсаторных реакций. По данным Coustan и соавт., среди 22 женщин с СД типа 1, распределенных в группы интенсивной и помповой инсулинотерапии методом случайной выборки частота умеренной и выраженной гипогликемии составляет 72% и 46%, соответственно [5]. Evers и соавт. проанализировали когорту 278 беременных женщин с СД типа 1 и выявили, что до беременности тяжелая гипогликемия встречалась с частотой 25%, а в I триместре беременности - с частотой 41% [10, 11]. В работе 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 нед беременности [10]. Rayburn и соавт. установили, что 36% беременных женщин с СД типа 1 испытывали эпизоды тяжелой симптоматической гипогликемии во время беременности, причем чаще всего эти эпизоды возникали во время сна между полночью и 8:00 утра. Подобные результаты были получены группами исследователей Steel и Hellmuth, которые в течение ночи каждый час определяли концентрацию глюкозы в крови у 43 женщин в течение I триместра беременности и установили, что 37% испытывали ночную гипогликемию. У всех беременных, кроме 1 женщины, гипогликемия носила бессимптомный характер [15]. По данным Kimmigle и соавт., частота тяжелой гипогликемии составила 41% среди 77 женщин с СД типа 1, причем большая часть эпизодов приходилась на первую половину беременности [20]. В исследовании 84 беременных с СД типа 1 Rosenn и соавт. установили, что значительная гипогликемия, требующая постороннего вмешательства, встречалась в 71% случаев, с наибольшей частотой между 10 и 15-й нед беременности. Из них 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 [22]. В работе Gabbe и соавт. в небольшой группе женщин, получавших помповую инсулинотерапию во время беременности, не отмечено эпизодов тяжелой гипогликемии. У тех же беременных, которые были переведены на такую терапию, наблюдали значительное уменьшение частоты эпизодов тяжелой гипогликемии [12]. 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 беременной 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 психиатрическое лечение инсулиновым шоком, существует взаимосвязь между тяжелой гипогликемией во время I триместра и неблагоприятным исходом беременности [17]. Однако ни одно исследование беременных с СД типа 1, проведенное после него, не выявило зависимости между материнской гипогликемией и неблагоприятным исходом для плода [21]. В двух отдельных работах, гипогликемия в III триместре у женщин с СД типа 1 ассоциировалась с патологическими изменениями базовой частоты сердечных сокращений плода и вариабельности сердечного ритма. В клинических исследованиях умеренной гипогликемии у беременных женщин с СД типа 1 не обнаружено патологических изменений в частоте сердечных сокращений или поведении плода. Rather, Bjorklund и соавт. выявили увеличение двигательной активности плода и реактивности сердечного ритма, а также отсутствие патологических изменений формы волны скорости кровотока в пупочной артерии во время умеренной гипогликемии. Lapidot и соавт. исследовали энергопотребление 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 [8].

До последнего времени женщинам с некомпенсированным СД чаще рекомендовали избегать наступления беременности из-за возможности прогрессирования заболевания и осложнений, а также из-за опасения ее неблагоприятного исхода. На самом деле большая часть женщин с некомпенсированным диабетом, получавших специализированную пренатальную помощь, в большинстве случаев могут рассчитывать на благоприятный исход беременности без серьезного вреда для собственного здоровья или здоровья новорожденного [2].

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

1) во время нормальной беременности уровень клубочковой фильтрации увеличивается на 40-60%. В связи с тем, что диабетическая нефропатия является следствием клубочковой гиперфильтрации, это может спровоцировать развитие и прогрессирование нефропатии;

2) артериальная гипертензия (АГ) и преэклампсия, возникающие на фоне беременности, встречаются у 15-20% женщин с СД и даже у большего числа беременных с нефропатией. Системная АГ 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 фильтрации. Таким образом, большее содержание белка в пище, которое необходимо беременным, может потенцировать клубочковую гиперфильтрацию и ускорить естественное течение диабетической нефропатии;

4) так как ингибиторы АПФ неблагоприятно влияют на беременность, эти препараты, замедляющие прогрессирование нефропатии, отменяют во время беременности [8].

Наоборот, строгий контроль гликемии, рекомендуемый во время беременности, может оказать благоприятное воздействие на нефропатию. По этой причине очень сложно предсказать общий эффект беременности на диабетическую нефропатию [1]. 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 отсутствовала контрольная группа [8].

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. Гораздо больше пациентов беспокоят потенциальные отсроченные эффекты беременности на течение нефропатии, что для практикующего врача является вопросом затруднительным [8].

Диабетическая нефропатия оказывает значительное влияние на исход беременности по трем следующим причинам:

1) беременная женщина с диабетической нефропатией имеет повышенный риск развития гипертензивных осложнений. Многие из этих женщин страдали АГ еще до беременности. Но даже при отсутствии исходной АГ преэклампсия является частым осложнением таких беременностей. И хотя у женщин с предшествующей протеинурией или АГ постановка диагноза «преэклампсия» или «наложившаяся преэклампсия» затруднена, по-видимому, у 50% женщин с нефропатией развивается преэклампсия;

2) у женщин с нефропатией увеличен риск преждевременных родов из-за ухудшения состояния женщины или угрозы ребенку. Примерно в 25-30% таких беременностей роды происходят до 34-й недели, а примерно 50% родов происходит до 37-й недели гестации;

3) 20% беременностей на фоне нефропатии наблюдается истощение или недоразвитие плода. АГ, снижение клиренса креатинина, прогрессирование нефропатии и наложившаяся на это преэклампсия - все указанные факторы ассоциированы с повышением риска развития нефропатии [8].

Наихудший перинатальный исход отмечен у женщин, имеющих явное нарушение почечной функции со снижением клиренса креатинина и увеличением концентрации креатинина в плазме крови. Хороший контроль артериального давления имеет первостепенную важность для оптимизации исхода беременности. Хотя в случае беременности выбор антигипертензивных пре-

паратов несколько ограничен (использование ингибиторов АПФ во время беременности противопоказано из-за их потенциального токсического действия на плод) наиболее часто используются метилдопа, нифедипин, α -адреноблокаторы. Целевое АД у таких пациентов - 130/80 мм рт.ст. [1, 12].

В течение двух прошедших десятилетий выживаемость детей, рожденных матерями с диабетической нефропатией, стабильно держалась 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 [8].

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 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. Поэтому большая часть беременных женщин с ранним началом СД типа 1 к моменту наступления беременности уже имеют определенную степень диабетической ретинопатии. В некоторых случаях к началу беременности ретинопатия уже прогрессировала до пролиферативной фазы [8, 12].

Риск прогрессирования непролиферативной диабетической ретинопатии в пролиферативную (у небеременных женщин) прямо зависит от степени ретинопатии на момент осмотра. Поэтому очень важным является проведение регулярного исследования глазного дна у пациентов с СД и своевременное проведение лазерной фотокоагуляции. Часто лазерная фотокоагуляция позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания, что в комбинации с другими методами лечения, такими как витрэктомия, значительно улучшает прогноз для пациентов с диабетической ретинопатией [2, 8, 12].

К фактором влияющим на прогрессирование ретинопатии относятся следующие:

1. Прогрессирование ретинопатии зависит от исходной стадии заболевания. При отсутствии ретинопатии или при легкой степени выраженности прогрессирование происходит реже, чем при более выраженной ретинопатии. Тем не менее, примерно, у 5-10% женщин, у которых исходно ретинопатии не было или была фоновая ретинопатия, процесс переходит в пролиферативную фазу. Вероятно, это прогрессирование является следствием естественного течения заболевания и произошло бы и при отсутствии беременности. Ответить на данный вопрос невозможно.

2. В послеродовом периоде происходит регресс изменений сетчатки, а кратковременные наблюдения во время беременности не отражают общей картины и не

учитывают отсроченного влияния беременности на диабетическую ретинопатию.

3. Качество контроля гликемии во время зачатия и степень изменения гликемии во время беременности, отражающаяся в снижении концентрации гликированного гемоглобина, прямо связаны с прогрессированием ретинопатии. Очевидно, что эти два фактора тесно связаны, поэтому невозможно выделить действие каждого из них на прогрессирование ретинопатии. Предполагается, что постепенное введение адекватного контроля гликемии при планировании беременности предотвратит прогрессирование ретинопатии.

4. Прогрессирование ретинопатии чаще развивается у женщин с АГ. По данным исследований последних лет, у 50-60 % женщин с исходной артериальной гипертензией или с гипертензией, возникшей во время беременности, во время беременности происходит прогрессирование ретинопатии.

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 [2, 8, 12].

Клинические проявления и течение АГ различны у пациенток с СД типа 1 и 2. На момент выявления СД типа 1 АД обычно нормальное и, как правило, остается таковым вплоть до развития альбуминурии. В этом случае АГ является следствием развития диабетической нефропатии и выявляется, примерно, у 30% пациентов [2, 8, 16]. При СД типа 2 АГ 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 сравниваемых групп по возрасту и массе тела распространенность АГ у пациентов с СД в 1,5 раза больше, чем в группах контроля [8]. По данным эпидемиологических исследований, АГ у пациентов с СД значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, нефропатии и ретинопатии. Интенсивное лечение АГ значительно снижает частоту сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, а также замедляет прогрессирование нефропатии и ретинопатии у пациентов с СД типов 1 и 2. Порогом АГ в общей популяции считается уровень АД, равный 140/90 мм рт.ст.; у пациентов с диабетом пограничным значением считается уровень АД 130/80 мм рт.ст. Более высокие цифры АД при диабете связаны с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [8, 12].

У женщин с АГ преэклампсия развивается чаще (20%), чем у женщин, имевших исходное нормальное давление (7%). Кроме того, материнская заболеваемость и смертность выше, если преэклампсия развивается на фоне АГ, и ниже, если - при целевых уровнях АД. Более того, перинатальная заболеваемость и смертность значительно выше среди детей, рожденных женщинами с АГ и особенно с протеинурией [8].

У беременных женщин с АГ, которые принимали антигипертензивные препараты, АД 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 АГ интенсивное лечение следует начинать еще до зачатия, поддерживая АД 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 [1, 11].

У женщин с диабетом риск атеросклероза и фатального инфаркта миокарда повышен в 3 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 с шунтирование крови мимо коронарных артерий, 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 полых вен, аутоотрансфузия маточноплацентарной крови и быстрая мобилизация внесосудистой жидкости - все это увеличивает венозный возврат и ударный объем. При этом указанные изменения менее значимы при родоразрешении посредством кесарева сечения на фоне контролируемой аналгезии [6].

Отдельного внимания заслуживают последствия гипогликемии у таких пациентов. Как упоминалось ранее, ведение строгого контроля гликемии у беременных женщин с СД типа 1 ассоциировано с высоким 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 они могут привести к острому инфаркту миокарда (ИМ) [15].

По данным литературы периода 1953-1998 гг., описано 20 клинических наблюдений, когда ишемия или 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, вероятно, было связано с улучшением качества медицинской помощи, осторожностью 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 [8].

Имеется очень мало данных о взаимном влиянии диабетической нейропатии и беременности. В некото-



рых исследованиях на фоне беременности было отмечено кратковременное увеличение частоты нейропатии. Однако при долговременном наблюдении беременность не увеличивала распространенность данного осложнения [13].

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 исследователями. 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 [24].

При помощи мультидисциплинарного подхода, который включает специальное обучение медицинских сестер, участие диетолога и терапевта в работе диабетолога, 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 для достижения оптимального контроля гликемии.

При СД типа 1 может понадобиться более частое измерение концентрации глюкозы крови, в том числе в 2 и 3 ч ночи, для исключения эпизодов гипогликемии. Улучшение контроля гликемии должно происходить постепенно, что минимизирует риск гипогликемии и прогрессирования ретинопатии. Женщины с СД типа 2, принимающие пероральные гипогликемические препараты, оказываются перед выбором: хотя не было установлено, что данные препараты увеличивают риск ВПР, подтверждена безопасность их применения только в I триместре беременности. Поэтому большая часть врачей переводит таких пациенток с пероральных гипогликемических препаратов на инсулинотерапию. Во время этого этапа пациентки должны применять эффективный метод контрацепции, чтобы предотвратить незапланированную беременность [4].

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 [4].

Врачебный контроль пациентки должен происходить регулярно и часто, отчет о гликемии пациентка должна предоставлять каждые 1-2 нед. Оценка общего контроля гликемии может осуществляться при помощи измерения HbA1c% и определения каждые 1-2 нед средней концентрации глюкозы по данным глюкометра. Как только большая часть измерений концентрации глюкозы укладываются в желаемый интервал, а концентрация HbA1c% уменьшилась до уровня, превышающего нормальный не более чем на 1%, пациентке разрешается приступить к зачатию. При отсутствии беременности в течение 6 мес следует направить пациентку к эндокри-

нологу-репродуктологу для исключения или подтверждения бесплодия [9].

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 [1].

Основные моменты по подготовке к беременности

- Обследование женщины с диабетом до зачатия должно включать оценку контроля гликемии, АД, состояния почек и сетчатки, функции щитовидной железы и выявления 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 побуждать женщин приходить на консультацию и добиваться адекватного контроля гликемии до зачатия.

- Строгий контроль гликемии до зачатия и в ближайший период после него (периконцепционный период) может минимизировать повышенный риск самопроизвольного аборта и ВПР у плода при беременности на фоне СД [1].

- У большей части женщин с СД типа 1 отмечается ухудшение симптомов гипогликемии во время беременности, особенно в первые несколько месяцев [2].

- По-видимому, гипогликемия не оказывает отрицательных эффектов на развивающийся плод [2].

- Большая часть исследований указывает на то, что беременность не связана с развитием нефропатии или прогрессированием существующей легкой нефропатии [8].

- У пациенток с умеренным или выраженным поражением почек беременность может оказать пагубное воздействие в виде прогрессирования до терминальной почечной недостаточности [8].

- Нарушение функции почек, особенно осложненное АГ, связано с повышенным риском преждевременных родов и ухудшением перинатального исхода [8].

- Прогрессирование ретинопатии во время беременности зависит от исходной тяжести заболевания, и чаще развивается у пациентов с АГ, и имеет тенденцию к регрессу в послеродовом периоде [8].

- Качество контроля гликемии в период близкий к зачатию и степень изменения контроля гликемии во время беременности прямо связаны с прогрессированием ретинопатии [14].

- У женщин с СД и АГ агрессивное лечение гипертонии должно быть начато еще до зачатия с целью уменьшения риска развития отсроченных микро- и макроангиопатий [1].

- Риск смерти беременной от ишемического поражения сердца высок, особенно в раннем послеродовом периоде [8].

- Диабет у матери, по-видимому, увеличивает риск некоторых основных акушерских осложнений - преэклампсии, преждевременных родов, полигидрамниона и инфекций [2].

- Неудовлетворительный контроль гликемии у матери прямо связан с увеличением риска акушерских осложнений [1, 2, 19].

Пациенткам с тяжелой нефропатией и ишемической болезнью сердца беременность не рекомендована, так

как вероятность рождения живого ребенка снижена. При наличии препролиферативной или пролиферативной ретинопатии, рекомендовано проведение фотокоагуляции. Снижение числа ВПР у плодов от пациенток, прошедших программу интенсивного прекоцепционального лечения, по сравнению пациентками, которые забеременели без предварительного мониторинга, является обнадеживающим и крайне важным [8]. Так, по данным многоцентрового проспективного исследования Diabetes In Early Pregnancy Study, данные показатели составили 4,9 и 9% соответственно. Хотя всем женщинам с СД рекомендовано прекоцепционное ведение, процент оказания данной услуги все равно остается низким, частично из-за плохой информированности пациенток, а частично из-за того, что пациентки не до конца следуют предписанному им строгому протоколу. Женщины, принимающие пероральные сахаропонижающие средства, должны заменить их инсулинотерапией на период беременности, так как безопасность данных препаратов в настоящее время не доказана. Гипогликемические препараты II поколения, не проникающие через плацентарный барьер, могут быть предложены для лечения СД типа 2 во время беременности, но следует иметь в виду, что достигнуть нормализации гликемического профиля на фоне их использования сложнее, чем на инсулинотерапии [18,19].

Главной задачей также является диагностика ВПР у плода. СД не ассоциирован с увеличением числа хромосомных аномалий, поэтому инвазивные процедуры, такие как амниоцентез и биопсия хорионических ворсинок (chorionic villus), не показаны без наличия других факторов риска, таких как возраст пациентки, отягощенный семейный анамнез и т.д. Диагностическая ценность определения β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (В-НСГ) и альфа-фетопротеина в плазме беременной женщины с СД меньше, чем у беременных женщин без СД. Уровень альфа-фетопротеина (указывающего на дефект развития нервной трубки) в материнской плазме ниже чем обычно, требует коррекции и ценность этого исследования остается спорным вопросом. Уровень НСГ также снижен, но незначительно и требует коррекции. Лучшим методом скрининга ВПР во время беременности при СД является ультразвуковое исследование на 20-й неделе беременности. Выявление дефектов развития нервной трубки происходит с высокой точностью и достигает 100%. Иначе обстоит дело в случае пороков сердца. Тяжелые пороки в основном выявляются во II триместре беременности, а пороки средней тяжести остаются незамеченными [21].

Еще в 1928 г. доктор White констатировал, что для здоровья плода необходим строгий контроль гликемии, и высказал предположение, что гипергликемия в плацентарной крови связана с избыточным ростом плода. В 1972 г. Karlsson и Kjellmer продемонстрировали связь между уровнем глюкозы в материнской крови и перинатальной смертностью. В 1980 г. Jovanovic и Peterson представили обзор литературы, который показывал прямую связь между этими двумя показателями [2].

Уровень глюкозы меняется на протяжении беременности, что связано с прогрессивным увеличением контринсулярных гормонов. Поэтому ежедневное измерение гликемии является необходимым. Измерение гликированных протеинов (гемоглобина, фруктозамина,

альбумина и т.д.) важно для установления средних показателей уровня сахара в крови на протяжении предыдущих недель, и в этом плане они являются основными показателями компенсации. Но данным путем врач получает информацию поздно и клинические решения естественно не могут основываться на них.

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

Вопросы соблюдения диетических рекомендаций у беременных с СД по настоящее время остаются предметом периодической 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 так, что менее 10% составляют насыщенные жирные кислоты и не более 10% полиненасыщенные жирные кислоты, 60-70% калорий приходится на мононасыщенные 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 дополнительными утром, в полдень и перед сном для предотвращения ночной гипогликемии [6].

Диета у беременных женщин с СД и ожирением также является предметом спора. В основном считается, что беременность не самое подходящее время для уменьшения массы тела. 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. Peterson и Jovanovic предлагают следующую диету для беременных с СД: 30 ккал на 1 кг фактической массы тела для беременных женщин с нормальной массой тела; 35-40 ккал/кг для женщин с дефицитом массы тела; 24 ккал/кг для женщин с умеренно выраженным ожирением (120-150% идеальной массы тела) и 12 ккал/кг для женщин с сильно выраженным ожирением (больше 150% идеальной массы тела), содержащую 20% белков, 40% жиров и 40% углеводов, так как, постпрандиальный пик глюкозы зависит от содержания в пище углеводов [6].

При использовании диеты, богатой пищевыми волокнами, Neu наблюдал снижение потребности в инсулине, но постпрандиальный уровень глюкозы не снижался. В рандомизированном исследовании Reese сравнивал диету, богатую пищевыми волокнами с ди-



той, 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 [6].

Во время беременности инсулины применяются как при СД типа 1, так и при СД типа 2 и гестационном СД, когда не удается достичь компенсации 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 типа 1 чаще используется интенсифицированная схема инсулинотерапии, включающая один 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 I триместре беременности; 0,95 ед/кг во II триместре и 1,2 ед/кг в III. Продолжительное подкожное введение инсулина с помощью инфузионной помпы имеет теоретические преимущества по сравнению с многократным введением доз, так как лучше симулирует физиологическую секрецию. Но существенных различий между этими двумя способами введения инсулина в смысле качества достижения адекватного уровня глюкозы в настоящее время не обнаружено [1, 6].

При гестационном СД назначение инсулина показано в том случае, если препрандиальный уровень глюко-

зы 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 NPH на 1 кг массы тела 1 раз в день утром или на ночь (в зависимости от времени суток, когда больше выражена пиковая концентрация глюкозы) [1].

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

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 - ключ к оптимизации исхода беременности, так как именно контроль гликемии тесно связан с риском развития потенциальных осложнений.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой). изд. 4-е, М. 2009. с.70-73.
2. Арбатская Н. Ю. Сахарный диабет и беременность. Фарматека. 2000; 5: 30–36.
3. Aberg A, Rydhstroem H, Frid A. Impaired glucose tolerance associated with adverse pregnancy outcome: a population-based study in southern Sweden. *Am J Obstet Gyn* 2001; 184(1): 77-83.
4. Bolli G, DeFeo P, Compagnucci P et al. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 1983; 32:134-141.
5. Coustan DR, Reece EA, Sherwin RS, et al. A randomized clinical trial of the insulin pump vs. intensive conventional therapy in diabetic pregnancies. *JAMA* 1986;255:631.
6. Crowe SM, Mastrobattista JM, Monga M. Oral glucose tolerance test and the preparatory diet. *Am Obstet Gyn* 2000; 182(5): 1052-1054.
7. Damm P, Molsted-Pedersen L. Significant decrease in congenital malformations in newborn infants of an unselected population of diabetic women. *Am Obstet Gyn* 1989; 161(5):1163-1167.
8. DCCT Research Group. Effects of pregnancy on microvascular complications in the Diabetic Control and Complications Trial. *Diabet Care* 2000; 23: 1084 - 100.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial. *Am J Obstet Gyn* 1996; 174: 1343 - 53.
10. Evers I M, de Valk G, Visser H. A national-wide prospective study of the outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus; do planned pregnancies result in better pregnancy outcome? *Diabetologia* 2001;
11. Evers I M, Bos AM, Aalders AL et al. Pregnancy in women with diabetes mellitus type 1: maternal and perinatal complications, in spite of good blood glucose control. *Ned. Tijdschr Geneesk* 2000; 144(17): 804-809.
12. Gabbe SG, Holing E, Temple P et al. Benefits, risks, costs, and patients satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gyn* 2000; 182:1283.
13. Hod M, Merlob P, Friedman S et al. Prevalence of minor congenital anomalies in newborns of diabetic mothers. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 1992;44:111.
14. Herman WH, Janz NK, Becker MP, et al. Diabetes and pregnancy: preconception care, pregnancy outcomes, resource utilization and costs. *Reprod Med* 1999;44:33.
15. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L, et al. Prevalence of nocturnal hypoglycemia in first trimester of pregnancy in patients with insulin treated diabetes mellitus. *Acta Obstet Gyn Scand* 2000; 79:958.
16. Holing E V, Beyer CS, Brown Z A, Connell FA. Why don't women with diabetes plan their pregnancies? *Diabetes Care* 1998; 21(6): 889–895.
17. Impastato DJ, Gabriel AR, Lardaro HH. Electric and

- insulin shock therapy during pregnancy. *Dis Nervous System* 1964; 25: 542.
18. Jovanovic L, Metzger BE, Knopp RH et al. The Diabetes in Early Pregnancy Study: beta-hydroxybutyrate levels in type 1 diabetic pregnancy compared with normal pregnancy. NICHD-Diabetes in Early Pregnancy Study Group (DIEP). *National Institute of Child Health and Development Diabetes Care* 199; 21(11): 1978-1984.
19. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD et al. Preconception care of diabetes: glicemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991; 265(6):731-736.
20. Kimmerie R., Zass R.P, Cupisti S et al. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995; 38(2): 227-235.
21. Lemen PM, Wigton TR, Miller-McCarthy AJ, Cruikshank DP. Screening for gestational diabetes in adolescent pregnancies. *Am J Obstet Gyn* 1998; 178(6): 1251-1256.
22. Miodovnik M, Rosenn B, Siddiqi T et al. Increased rate of congenital malformations (CM) and perinatal mortality (PM) in infants of mothers with insulin dependent diabetes (IDDM): myth or reality? *Am J Obstet Gyn* 1998;178:S52(abst).
23. Nielsen GL, Sorensen HT, Nielsen PH et al. Glycylated hemoglobin as predictor of adverse fetal outcome in type 1 diabetic pregnancies. *Acta Diabet* 1997; 34(3): 217-222.
24. Preventive Services Task Force, authors. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;148:759-765.

Поступила 09.11.2010.

Сведения об авторах:

1. Григорян О.Р. - д.м.н., гл.н.с. отделения эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ.
E-mail: iceberg1995@mail.ru
2. Шереметьева Е.В. - эндокринолог консультативно-диагностического отделения ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ.
E-mail: s1981k@yandex.ru
3. Андреева Е.Н. - д,м,н., профессор, зав. отделением эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ.
E-mail: endogin@mail.ru
4. Дедов И.И. - академик РАН и РАМН, директор ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ.
E-mail: lib@endocrincentr.ru