

© О. Р. Григорян, Е. Н. Андреева

ФГБУ ЭНЦ Росмедтехнологий,
Москва

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

УДК: 616.379-008.64-084:618.2

■ **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 СД всегда больший риск развития акушерских осложнений, которые можно предотвратить, зная факторы риска развития СД, критерии ранней диагностики, алгоритм ведения беременности, тщательным ведением послеродового периода.**

■ **Ключевые слова:** беременность; сахарный диабет; планирование беременности.

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 менархе 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 [2].

Механизмы, определяющие низкую фертильность женщин с диабетом, 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 влияния на инсулинозависимые процессы в клетках яичников. Действительно, у крыс с диабетом, вызванным аллоксаном, масса яичников снижена. Вероятно, это является результатом снижения влияния гонадотропинов на яичники. Также было обнаружено, что в зернистых клетках, взятых у женщин с диабетом, значительно снижен уровень синтеза прогестерона при стимуляции инсулином даже при условии хорошего контроля гликемии [5].

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 месяцев 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 годы), 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 беременно-

сти у женщин с диабетом 1-го типа составляет 15–30% [11]. Некоторые исследователи установили связь между СА и плохим контролем гликемии в первом 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 [11].

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, несовместимыми с внутриматочной жизнью. Другие вероятные причины СА при плохом контроле гликемии — это аномальная плацентация и васкуляризация и, вероятно, более высокая частота хромосомных аномалий [11]. 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» (DIEP) пороговый эффект гликемии обнаружен не был: чем больше 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 Nielsen и соавторами. Таким образом, очевидно, что улучшение контроля гликемии до зачатия уменьшает риск СА [12].

Врожденные пороки развития (ВПР) — это единственная наиболее важная причина перинатальной смертности среди детей, рожденных от матерей с диабетом. 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 диабетом, 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, существует повышенный риск возникновения врожденных пороков развития у потомства, что подтверждает способность гипергликемии увеличивать частоту вышеуказанной патологии [19].

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; а риск возникновения ВПР повышается при наличии диабетической ангиопатии у матери [19, 23].

В последние годы в центрах, специализирующихся на интенсивном лечении беременных с диабетом, отметили снижение частоты ВПР по сравнению с началом 1980-х годов, что связано с заблаговременным назначением фолиевой кислоты до и во время беременности. Однако общая частота ВПР по данным опубликованных обзоров на период 2008 года 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 являются одними 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. Уже в 1964 году Lancet опубликовал результаты ливерпульского исследования, в котором из 98 женщин, давших жизнь детям 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 завершается, и очень важно, чтобы в этот период беременные принимали фолиевую кислоту. Часто, однако, в это время 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 тазовых 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. McCully К. доказал связь между повышенным уровнем гомоцистеина в крови, нарушением метаболизма или недостатком фолиевой кислоты, и ранним развитием атеросклероза. Впоследствии во многих исследова-

дованиях 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 связи ГГЦ с развитием синдрома Дауна. В последние же годы ГГЦ связывают с акушерской патологией, включая привычные выкидыши, гестозы, ПОНРП, плацентарную недостаточность, задержку внутриутробного развития плода (ЗВУР). Гомоцистеин метаболизируется путем реметилиации или транссульфурации. Процесс метаболизма происходит с участием витаминов — фолиевой кислоты и ее производных — фолатов в качестве кофакторов, а также V_2 , V_6 , V_{12} и других. Нормальное содержание гомоцистеина в крови у небеременных составляет 5–15 мкмоль/л. Уровень выше его разделяют на легкую (16–30), среднюю (31–100) и тяжелую (более 100) ГГЦ]. Однако у беременных концентрация ГЦ в крови значительно ниже, чем у небеременных, и составляет 3–4 мкмоль/л (до 5).

На ранних сроках беременности ГГЦ 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. Макацария (2001), мутация MTHFR и сопровождающая ее ГГЦ были обнаружены у 45 % обследованных женщин с привычной потерей беременности. У пациенток с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью, ЗВУР, антенатальной гибелью плода, ГГЦ определяется в 22 % случаев. ГГЦ 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 MTHFR, которая является самой распространенной причиной ГГЦ. При всем многообразии проявлений и причин патогенетическая профилактика и лечение ГГЦ 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 выраженном дефиците фолата, при гомо-

зиготной мутации MTHFR и средней и тяжелой ГГЦ 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 $HbA1c$ % и ГГЦ риск развития ВПР у плода повышается [20].

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 диабетом в периконцепционном периоде — не более 6 %. 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 диабетом 1-го типа [19].

При СД 1-го 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 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 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 осознанных реакций вегетативной нервной системы на гликемию — тахикардии, тремора и выра-

женного 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 диабета часто переносят снижения 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 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 [9]. Кроме описанных выше механизмов, беременность сама по себе способствует угнетению компенсаторных реакций. По данным Coustan и соавт., среди 22 женщин с СД 1-го типа, распределенных в группы интенсивной и помповой инсулинотерапии методом случайной выборки, частота умеренной и выраженной гипогликемии составляет 72 % и 46 %, соответственно [3]. Evers и соавт. проанализировали когорту 278 беременных женщин с СД 1-го типа и выявили, что до беременности тяжелая гипогликемия встречалась с частотой 25 %, а в первом триместре беременности — с частотой 41 % [17]. В своей работе Kitzmiller J. et al., 1991, [15] отмечает, что 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. Установлено, что 36 % беременных жен-

щин с диабетом 1-го типа испытывали эпизоды тяжелой симптоматической гипогликемии во время беременности, причем чаще всего эти эпизоды возникали во время сна между полуночью и 8:00 утра. Подобные результаты были получены в ряде исследователей Hellmuth E. et al., 2000, которые в течение ночи каждый час определяли концентрацию глюкозы в крови у 43 женщин в течение 1-го триместра беременности и установили, что 37 % испытывали ночную гипогликемию. У всех беременных кроме одной женщины гипогликемия носила бессимптомный характер [19]. По данным Kimmerle R. et al. (1995), частота тяжелой гликемии составила 41 % среди 77 женщин с диабетом 1-го типа, причем большая часть эпизодов приходилась на первую половину беременности [16]. В исследовании 84 беременных с диабетом 1-го типа Rosenn 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 [14]. В работе 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 [6]. 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 первого триместра и неблагоприятным исходом беременности [13].

Однако ни одно исследование беременных с СД 1-го типа, проведенное после него, не выявило зависимости между материнской гипогликемией и неблагоприятным исходом для плода [21]. В двух отдельных работах гипогликемия в третьем триместре у женщин с СД 1-го 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-го типа не было обнаружено патологических изменений в частоте сердечных сокращений или поведении плода. Rather, Bjorklund et al. 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 et al. 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 [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 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 заболевание, которое поражает от 30% до 40% пациентов с диабетом, а также наиболее распространенная 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 и преэклампсия, возникающие на фоне беременности, встречаются у 15–20% женщин с диабетом и даже 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 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 на этапе планирования беременности [9].

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 [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. Гораздо больше пациентов беспокоят потенциальные отсроченные эффекты беременности на течение нефропатии, что для практикующего врача является вопросом затруднительным [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 потенциально токсического действия на плод) наиболее часто используются метилдопа, нифедипин, α -адреноблокаторы. Целевое давление у таких пациентов — 130/80 мм рт. ст. [1, 6].

В течение двух прошедших десятилетий выживаемость детей, рожденных матерями с диабетической нефропатией, стабильно держалась око-

ло 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 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. Поэтому большая часть беременных женщин с ранним началом СД 1-го типа к моменту наступления беременности уже имеют определенную степень диабетической ретинопатии. В некоторых случаях к началу беременности ретинопатия уже прогрессировала до пролиферативной фазы [9, 6].

Риск прогрессирования непролиферативной диабетической ретинопатии в пролиферативную (у небеременных женщин) прямо зависит от степени ретинопатии на момент осмотра. Поэтому очень важным является проведение регулярно 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, 6, 9].

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, 6, 9].

Клинические проявления и течение артериальной гипертензии различны у пациенток с СД 1-го и 2-го типов. На момент выявления СД 1-го 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 [2, 9, 23]. При СД 2-го 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 сравниваемых групп по возрасту и весу распространенность гипертензии у пациентов с диабетом 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 значительно снижает частоту сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, а также замедляет прогрессирование нефропатии и ретинопатии у пациентов с СД 1-го и 2-го 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 цифры артериального давления при диабете связаны с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [6, 9].

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 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 [1, 17].

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 и 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 полой вены, аутотрансфузия 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 аналгезии [7].

Отдельного внимания заслуживают последствия гипогликемии у таких пациенток. Как упоминалось ранее, ведение строгого контроля гликемии у беременных женщин с СД 1-го типа 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 [19].

В литературе периода 1953–1998 годов 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 года общая материнская смертность составляла 70% (7 из 10), а после 1980 года смертность снизилась до 0% (0 из 10, что, вероятно, было связано с улучшением качества

медицинской помощи, настороженности 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 долговременном наблюдении беременность не увеличивала распространенность данного осложнения [18].

Особое значение при беременности имеет нейропатическое 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 [20].

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 [5].

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 [5].

Врачебный контроль пациентки должен происходить регулярно и часто, отчет о гликемии она должна предоставлять каждые 1–2 недели. Оценка общего контроля гликемии может осуществляться при помощи измерения HbA1c% (1 раз в 3 месяца) и определения каждые 1–2 недели средней концентрации глюкозы по данным глюкометра. Как только большая

часть измерений концентрации глюкозы укладывается 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 месяцев следует направить пациентку к эндокринологу-репродуктологу для исключения или подтверждения бесплодия [11].

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 (уровень гликированного гемоглобина 1 раз в 3 месяца), артериального давления, состояния почек (клубочковая, канальцевая фильтрация, а также микроальбуминурия) 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 приходиться 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) может минимизировать повышенный риск самопроизвольного абортa и врожденных пороков развития у плода при беременности на фоне диабета [1].
- У большей части женщин с СД 1-го типа 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 [9].
- У пациенток с умеренным или выраженным поражением почек беременность может оказать пагубное воздействие в виде прогрессирования до терминальной почечной недостаточности [9].
- Нарушение функции почек (клубочковой и канальцевой), 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, и чаще развивается у пациенток с артериальной гипертензией и 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 [10].
- 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 [1].
- 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 [2].
- Неудовлетворительный контроль гликемии у матери прямо связан с увеличением риска акушерских осложнений [1, 2].

Пациенткам с тяжелой нефропатией и ишемической болезнью сердца беременность не рекомендована, так как вероятность рождения живого ребенка снижена. При наличии пролиферативной или пролиферативной ретинопатии рекомендовано проведение фотокоагуляции. Снижение числа ВПР у плодов от пациенток, прошедших программу интенсивного прекоцепционного лечения, по сравнению с пациентками, которые забеременели без предварительного мониторинга, является обнадеживающим и крайне важным [9]. Так, по данным мультицентрового проспективного исследования Diabetes In Early Pregnancy Study, данные показатели составили 4,9% и 9%, соответственно. Хотя всем женщинам с СД рекомендовано прекоцепционное ведение, с обязательным назначением фолиевой кислоты в дозе не менее 5 мг/сутки («Фолацин», Ядран, Хорватия), процент оказания данной услуги все равно остается низким, частично из-за низкой 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 дока-

зана. Гипогликемические препараты второго поколения, не проникающие плацентарный барьер, могут быть предложены для лечения СД 2-го типа во время беременности, но следует иметь в виду, что достигнуть нормализации гликемического профиля на фоне их использования сложнее, чем на инсулинотерапии [2, 21, 22].

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, варьируется в зависимости от 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 [7].

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. Peterson и 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 [7].

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 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 [7].

Во время беременности инсулины применяются как при СД 1-го типа, так и при СД 2-го типа и ГСД, 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 1-го типа 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 первом триместре беременности; 0,95 ед/кг во втором триместре и 1,2 ед/кг в третьем. Продолжительное подкожное введе-

ние инсулина с помощью инфузионной помпы имеет теоретические преимущества по сравнению с многократным введением доз, так как лучше стимулирует физиологическую секрецию. Но существенных различий между этими двумя способами введения инсулина в смысле качества достижения адекватного уровня глюкозы в настоящее время обнаружено не было [1, 7].

При ГСД расчетная доза составляет 0,2 ед. инсулина НРН на 1 кг массы тела один 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 рекомендаций 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, заблаговременное назначение фолиевой кислоты («Фолацин», Ядран, Хорватия) — ключ к оптимизации исхода беременности, так как именно данные предписания тесно связаны с риском развития потенциальных осложнений.

Литература

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / ред. И. И. Дедов, М. В. Шестакова. — 4-е изд. — М., 2011.
- Арбатская Н. Ю. Сахарный диабет и беременность // Фарматека. — 2000. — № 5. — С. 30–36.
- A randomized clinical trial of the insulin pump vs. intensive conventional therapy in diabetic pregnancies / Coustan D. R., Reece E. A., Sherwin R. S. [et al.] // JAMA. — 1986 — Vol. 255. — P. 631.
- Aberg A., Rydhstroem H., Frid A. Impaired glucose tolerance associated with adverse pregnancy outcome: a population-based study in southern Sweden // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 184, N 1. — P. 77–83.
- Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion / Bolli G., DeFeo P., Compagnucci P. [et al.] // Diabetes. — 1983. — Vol. 32 — P. 134–141.
- Benefits, risks, costs, and patients satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus / Gabbe S. G., Holing E., Temple P. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2000 — Vol. 182. — P. 1283.
- Crowe S. M., Mastrobattista J. M., Monga M. Oral glucose tolerance test and the preparatory diet // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 182, N 5. — P. 1052–1054.
- Damm P., Molsted-Pedersen L. Significant decrease in congenital malformations in newborn infants of an unselected population of diabetic women // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1989. — Vol. 161, N 5. — P. 1163–1167.
- DCCT Research Group. Effects of pregnancy on microvascular complications in the Diabetic Control and Complications Trial // Diabet. Care. — 2000 — Vol. 23. — P. 1084–100.
- Diabetes and pregnancy: preconception care, pregnancy outcomes, resource utilization and costs / Herman W. H., Janz N. K., Becker M. P. [et al.] // Reprod. Med. — 1999. — Vol. 44. — P. 33.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 174. — P. 1343–1353.
- Glycylated hemoglobin as predictor of adverse fetal outcome in type 1 diabetic pregnancies / Nielsen G. L., Sorensen H. T., Nielsen P. H. [et al.] // Acta. Diabetol. — 1997. — Vol. 34, N. 3. — P. 217–222.
- Impastato D. J., Gabriel A. R., Lardaro H. H. Electric and insulin shock therapy during pregnancy // Dis Nervous System. — 1964. — Vol. 25. — P. 542.
- Increased rate of congenital malformations (CM) and perinatal mortality (PM) in infants of mothers with insulin dependent diabetes (IDDM): myth or reality? / Miodovnik M., Rosenn B., Siddiqi T. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 178, suppl. — P. S52.
- Preconception care of diabetes: glycem control prevents congenital anomalies / Kitzmiller J. L., Gavin L. A., Gin G. D. [et al.] // JAMA. — 1991. Vol. 265, N. 6. — P. 731–736.
- Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child / Kimber R., Zass R. P., Cupisti S. [et al.] // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, N 2. — P. 227–235.
- Pregnancy in women with diabetes mellitus type 1: maternal and perinatal complications, in spite of good blood glucose control / Evers I. M., Bos A. M., Aalders A. L. [et al.] // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2000. — Vol. 144, N 17. — P. 804–809.
- Prevalence of minor congenital anomalies in newborns of diabetic mothers/Hod M., Merlob P., Friedman S. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1992. — Vol. 44. — P. 111.
- Prevalence of nocturnal hypoglycemia in first trimester of pregnancy in patients with insulin treated diabetes mel-

- litus / Hellmuth E., Damm P., Molsted-Pedersen L. [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2000. — Vol. 79. — P. 958.
20. Preventive Services Task Force, authors. Screening for gestational diabetes mellitus: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement//*Ann. Intern. Med.* — 2008 — Vol. 148. — P. 759–765.
21. Screening for gestational diabetes in adolescent pregnancies / Lemen P. M., Wigton T. R., Miller-McCarthy A. J., Cruikshank D. P. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998 — Vol. 178, N 6. — P. 1251–1256.
22. The Diabetes in Early Pregnancy Study: beta-hydroxybutyrate levels in type 1 diabetic pregnancy compared with normal pregnancy / Jovanovic L., Metzger B. E., Knopp R. H. [et al.] // *Diabetes Care.* — 1998. — Vol. 21, N. 11. — P. 1978–1984.
23. Why don't women with diabetes plan their pregnancies? / Holing E. V., Beyer C. S., Brown Z. A., Connell F. A. // *Diabetes Care.* — 1998. — Vol. 21, N 6. — P. 889–895.

Статья представлена В. В. Потиным,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

MODERN ASPECTS OF PREGNANCY PLANNING IN WOMEN WITH DIABETES

Grigoryan O. R., Andreyeva Ye. N.

■ **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.

■ Адреса авторов для переписки

Григорян Ольга Рафаэлевна — д. м. н., г. н. с. отделения «Эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений» ФГБУ ЭНЦ Росмедтехнологий. 117036, Россия, Москва, Дм. Ульянова ул., д. 11.
E-mail: iceberg1995@mail.ru.

Андреева Елена Николаевна — д. м. н., профессор, зав. отделением «Эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений» ФГБУ ЭНЦ Росмедтехнологий. 117036, Россия, Москва, Дм. Ульянова ул., д. 11.
E-mail: endogyn@mail.ru.

Grigoryan Olga Rafaelyevna — MD, the Chief Researcher, Endocrinologic Scientific Center. 117036, Moscow, Dm. Ulyanov St., 11, Russia.
E-mail: iceberg1995@mail.ru..

Andreyeva Yelena Nikolayevna — MD, Chief of Department, Endocrinologic Scientific Center. 117036, Moscow, Dm. Ulyanov St., 11, Russia. **E-mail:** endogyn@mail.ru.