

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	6
Список сокращений и условных обозначений	8
Введение (<i>И.Ю. Коган</i>)	10
Глава 1. Гормональные и метаболические изменения при физиологическом течении беременности и при различных нарушениях углеводного обмена (<i>А.В. Тиселько, Н.В. Боровик, М.И. Ярмолинская</i>)	12
Глава 2. Влияние беременности на течение сахарного диабета (<i>Н.В. Боровик, М.И. Ярмолинская, Е.С. Шилова</i>)	16
2.1. Введение	16
2.2. Диабетическая нефропатия	17
2.3. Диабетическая ретинопатия	23
2.4. Заключение	25
Глава 3. Особенности течения сахарного диабета при сочетанной гинекологической и эндокринной патологии (<i>Е.И. Абашова, М.И. Ярмолинская</i>)	26
3.1. Введение	26
3.2. Метаболический стресс, вызванный дефицитом инсулина и гипергликемией	27
3.3. Повреждение механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом у женщин с сахарным диабетом 1-го типа	29
3.4. Аутоиммунный оофорит	31
3.5. Применение неадекватно высоких доз инсулина как причина развития гормональной недостаточности яичников у больных сахарным диабетом 1-го типа	31
Глава 4. Возможности реализации репродуктивной функции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с сахарным диабетом (<i>Е.В. Мишарина, М.И. Ярмолинская, Е.С. Шилова, И.Ю. Коган</i>)	35
4.1. Сахарный диабет 1-го типа и репродуктивное здоровье женщины	35
4.2. Сахарный диабет 2-го типа и репродуктивное здоровье женщины	42

Глава 5. Лечение различных типов сахарного диабета во время беременности (А.В. Тиселько, М.И. Ярмолинская, Н.В. Боровик)	49
5.1. Принципы питания беременных с различными нарушениями углеводного обмена	49
5.2. Инсулинотерапия различных типов сахарного диабета во время беременности	55
5.3. Физическая активность — метод лечения беременных с нарушением углеводного обмена	61
Глава 6. Осложнения первой половины беременности у женщин с сахарным диабетом	63
6.1. Влияние сахарного диабета различного генеза у матери на формирование врожденных пороков развития плода (О.Н. Беспалова, М.О. Шенгелия, Н.Д. Шенгелия)	63
6.2. Невынашивание беременности ранних сроков у женщин с сахарным диабетом (Р.В. Капустин, Е.Н. Алексеенкова, О.Н. Аржанова)	74
Глава 7. Осложнения второй половины беременности у женщин с сахарным диабетом	87
7.1. Преждевременные роды у женщин с сахарным диабетом (Р.В. Капустин, Е.Н. Алексеенкова, О.Н. Аржанова)	87
7.2. Гипертонические нарушения у женщин с сахарным диабетом во время беременности (Р.В. Капустин, Е.В. Коптеева, О.Н. Аржанова, И.Ю. Коган)	100
7.3. Хроническая плацентарная недостаточность. Задержка роста плода (Р.В. Капустин, Е.В. Коптеева, О.Н. Аржанова, И.Ю. Коган)	120
7.4. Венозные тромбозэмболические осложнения у беременных с сахарным диабетом (Р.В. Капустин, Е.В. Коптеева, О.Н. Аржанова)	127
Глава 8. Роды у женщин с сахарным диабетом (Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова)	140
8.1. Макросомия плода	140
8.2. Дистоция плечиков плода	141
8.3. Мертворождение	144
8.4. Срок и способ родоразрешения при гестационном сахарном диабете	147
8.5. Другие факторы, влияющие на перинатальный исход	156
8.6. Заключение	157

Глава 9. Алгоритмы антенатальной оценки состояния плода при нарушениях углеводного обмена у матери (<i>Е.В. Шелаева</i>)	160
9.1. Введение	160
9.2. Ультразвуковое исследование в I триместре беременности	163
9.3. Ультразвуковое исследование во II триместре беременности	167
9.4. Ультразвуковое исследование в III триместре беременности	169
9.5. Заключение	191
Глава 10. Послеродовый период у женщин с сахарным диабетом	193
10.1. Структура осложнений послеродового периода (<i>Р.В. Капустин, Е.М. Цыбук, О.Н. Аржанова</i>)	193
10.2. Послеродовая контрацепция у больных сахарным диабетом (<i>А.Р. Хачатурян, М.И. Ярмолинская</i>)	205
Глава 11. Плацента при сахарном диабете (<i>Р.В. Капустин, Е.Н. Алексеенкова, О.Н. Аржанова</i>)	217
11.1. Патофизиология плаценты и плода при сахарном диабете ...	217
11.2. Морфологическое строение плаценты при различных типах сахарного диабета (<i>Р.В. Капустин, Е.В. Коптеева, Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова, О.Н. Аржанова</i>)	235
Глава 12. Неонатальные и отдаленные проблемы здоровья детей от матерей с сахарным диабетом (<i>И.И. Евсюкова</i>)	249
12.1. Введение	249
12.2. Гормональный профиль у новорожденных с диабетической фетопатией	253
12.3. Особенности состояния гомеостаза	257
12.4. Наиболее частые формы патологии у новорожденных от матерей с сахарным диабетом	260
12.5. Организация помощи детям в раннем неонатальном периоде	262
12.6. Отдаленные проблемы здоровья детей от матерей с сахарным диабетом	264
12.7. Профилактика отдаленных неблагоприятных последствий перинатальной патологии	265

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Абашова Елена Ивановна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», врач акушер-гинеколог

Алексеев娜 Елена Николаевна — младший научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Аржанова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», ведущий научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Беспалова Олеся Николаевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Боровик Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Евсюкова Инна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», врач-неонатолог

Капустин Роман Викторович — доктор медицинских наук, заведующий отделом акушерства и перинатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»; доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», врач акушер-гинеколог

Коган Игорь Юрьевич (редактор) — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Коптеева Екатерина Вадимовна — младший научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Мишарина Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», врач акушер-гинеколог

Тиселько Алена Викторовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», врач-эндокринолог

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующая отделом патоморфологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Траль Татьяна Георгиевна — кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Цыбук Елизавета Михайловна — студент медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Шелаева Елизавета Валерьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», врач ультразвуковой диагностики

Шенгелия Маргарита Олеговна — младший научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Шенгелия Нодари Давидович — заведующий гинекологическим отделением СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко», врач акушер-гинеколог СПб ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции»

Шилова Екатерина Сергеевна — врач-эндокринолог отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Хачатурян Арминэ Робертовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», старший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», врач акушер-гинеколог

Ярмолинская Мария Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, заведующая отделом гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

*	— торговое наименование лекарственного средства
АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АРА II	— антагонисты рецепторов ангиотензина II
АСТ	— аспаратаминотрансфераза
АТ III	— антитромбин III
БПР	— бипариетальный размер
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВМС	— внутриматочное средство
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПР	— врожденные пороки развития
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии
ВТЭО	— венозные тромбоэмболические осложнения
ГКМП	— гипертрофическая кардиомиопатия
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон
ГСД	— гестационный сахарный диабет
ДБ	— длина бедра
ДИ	— доверительный интервал
ДКА	— диабетический кетоацидоз
ДМПА	— депо-форма медроксипрогестерона ацетата
ДН	— диабетическая нефропатия
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДР	— диабетическая ретинопатия
ЗРП	— задержка роста плода
иАПФ	— ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИМТ	— индекс массы тела
ИФР	— инсулиноподобный фактор роста
КГК	— комбинированные гормональные контрацептивы
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
КОС	— кислотно-основное состояние
КПГ	— конечные продукты гликирования
КСК	— кривые скоростей кровотока
КТГ	— кардиотокография
КТР	— копчиково-теменной размер
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛЗР	— лобно-затылочный размер
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
МГВ	— маловесный для гестационного возраста
МИИ	— множественные инъекции инсулина

МРТ	– магнитно-резонансная томография
НАДФ	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НЛФ	– недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла
НМГ	– низкомолекулярный гепарин
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе
НФГ	– нефракционированный гепарин
ОГК	– окружность грудной клетки
ОЖ	– окружность живота
ОР	– относительный риск
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ОШ	– отношение шансов
ПИ	– пульсационный индекс
ПЛГ	– плацентарный лактогенный гормон
ПМП	– предполагаемая масса плода
ПШИИ	– постоянная подкожная инфузия инсулина
ППК	– пероральные прогестагенные контрацептивы
ПР	– преждевременные роды
ПЭ	– преэклампсия
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РДС	– респираторный дистресс-синдром плода
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
САД	– систолическое артериальное давление
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМА	– средняя мозговая артерия
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
СПЯ	– синдром поликистозных яичников
ТВП	– толщина воротникового пространства
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФНО α	– фактор некроза опухоли альфа
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ЦНС	– центральная нервная система
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ЭЭ	– этинилэстрадиол
ФАВР	– белок, связывающий свободные жирные кислоты (от англ. fatty-acid-binding proteins)
HbA _{1c}	– гликированный гемоглобин (от англ. glycated hemoglobin)
IL	– интерлейкин (от англ. interleukin)
PAPP-A	– ассоциированный с беременностью плазменный белок А (от англ. pregnancy-associated plasma protein-A)
ТАFI	– активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (от англ. thrombin activatable fibrinolysis inhibitor)

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет является глобальной проблемой здравоохранения XXI века. По оценкам Международной федерации диабета (10-е издание), в 2021 г. в мире зарегистрировано 537 млн больных сахарным диабетом, к 2030 г. их число достигнет 643 млн, а к 2045 г. — 783 млн человек [1]. Сахарный диабет — это системное заболевание, которое может не только привести к ухудшению качества жизни, но и стать причиной ее сокращения. Выделяют прегестационные формы заболевания: сахарный диабет 1-го типа, связанный с абсолютной недостаточностью инсулина, возникает в детском и юношеском возрасте и имеет яркую клиническую картину. Сахарный диабет 2-го типа чаще встречается у людей старшей возрастной группы, причинами его развития могут быть как инсулинорезистентность, так и нарушение секреторной способности β -клеток поджелудочной железы. Состояния, сопровождающиеся нарушением толерантности к глюкозе, моногенные формы сахарного диабета и гестационный сахарный диабет чаще не имеют явных клинических признаков. Новую проблему современной диабетологии представляют случаи раннего возникновения сахарного диабета 2-го типа, выявляемые у лиц моложе 20 лет, что может существенно увеличить группу больных с сахарным диабетом репродуктивного возраста [1].

С 60-х годов XX столетия известно о негативном влиянии сахарного диабета на репродуктивное здоровье. Сахарный диабет, возникший в детстве или в репродуктивном возрасте, может быть причиной овариальной недостаточности, привести к снижению фертильности и развитию бесплодия.

По оценкам IDF (International Diabetes Federation — Международная диабетическая федерация) на 2021 г., около 240 млн человек живут с невыявленным сахарным диабетом. Это означает, что почти каждый второй взрослый пациент с сахарным диабетом не знает о наличии у него данного заболевания. Проблема приобретает особое значение для женщин репродуктивного возраста, так как в настоящее время около 20–30% пациенток вступают в беременность, не зная о наличии сахарного диабета. Это увеличивает риск ранних перинатальных потерь, формирования эмбриопатий, поздней диагностики и лечения нарушений углеводного обмена и, как следствие, приводит к развитию диабетического кетоацидоза, который до настоящего времени является причиной материнской и перинатальной смертности [1].

Известно, что геном плода определяет потенциал внутриутробного роста, но фактический рост в первую очередь зависит от воздействия окружающей среды, в частности, от питания матери, состояния ее углеводного и липидного обмена [2].

Модификация жизни современного человека, нерациональное питание привели к тому, что число новорожденных и детей младшего возраста с избыточной массой тела или ожирением увеличилось с 32 млн в 1990 г. до 41 млн в 2016 г. По оценкам ВОЗ, при сохранении данной тенденции количество младенцев и детей с избыточной массой тела или ожирением возрастет до 70 млн к 2025 г. [3, 4].

По данным IDF в 2021 г. 21,1 млн беременных (16,7%) имели ту или иную форму гипергликемии во время беременности. Из них 80,3% составили женщины с гестационным сахарным диабетом, 10,6% — женщины с сахарным диабетом, обнаруженным до беременности, и 9,1% имели сахарный диабет (включая сахарный диабет 1-го и 2-го типа), впервые обнаруженный при беременности. В настоящее время каждый седьмой ребенок рождается от матери с гипергликемией.

С целью улучшения исходов беременности с 2013 г. в России проводится универсальный скрининг гестационного сахарного диабета, приняты новые критерии диагностики и лечения данного заболевания. Однако, несмотря на развитие акушерской диabetологии, наличие современных, высокотехнологичных методов лечения различных форм сахарного диабета, частота акушерских и перинатальных осложнений превышает популяционный уровень. Необходимы дальнейшая работа по выявлению групп риска развития сахарного диабета у женщин репродуктивного возраста, оптимизация прегравидарной подготовки, выработка алгоритма единой тактики ведения женщин с различными формами сахарного диабета.

Мы надеемся, что данное руководство поможет врачам разных специальностей объединить усилия в достижении благополучных исходов беременности и родов у женщин с сахарным диабетом и предотвратит развитие таких патологий, как ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания у их потомства.

Список литературы



Глава 1

Гормональные и метаболические изменения при физиологическом течении беременности и при различных нарушениях углеводного обмена

Беременность — особый период в жизни женщины, когда происходят значительные метаболические изменения, которые должны обеспечить рост и развитие плода. Во время беременности повышается секреция пролактина и меланоцитостимулирующего гормона, значительно увеличивается секреция эстрогенов и прогестерона, которые обуславливают рост и развитие эмбриона в период, когда плацента еще не сформирована. Основные метаболические изменения в организме беременной связаны с появлением нового эндокринного органа — плаценты, продуцирующей в кровь ряд белковых и стероидных гормонов, таких как хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), плацентарный лактогенный гормон (ПЛГ), прогестерон и эстрогены.

Метаболические изменения обусловлены нарастающей во второй половине беременности продукцией плацентарных гормонов, достигающей максимальных величин в III триместре. Рост продукции плацентарных гормонов, и в первую очередь ПЛГ, приводит к мобилизации жира из депо, снижению утилизации глюкозы инсулиночувствительными тканями. Именно гормональная функция плаценты является основой формирования инсулинорезистентности при беременности [1, 2]. Развивающаяся в этот период инсулинорезистентность приводит к повышенному использованию продуктов липидного обмена, тогда как глюкоза «сберегается» для питания плода, для которого она является основным энергетическим субстратом. Глюкоза проходит через плацентарный барьер путем ускоренной диффузии в зависимости от градиента концентрации и утилизируется плодом в 2–3 раза быстрее, чем во взрослом организме [1]. Плацента играет основную роль в передаче питательных веществ плоду.

Понимание механизмов трансплацентарного переноса глюкозы, аминокислот, липидов, эндогенного или экзогенного инсулина крайне важно для специалистов, участвующих в ведении и лечении беременных с различными нарушениями углеводного и липидного обмена. Известно, что инсулин не проникает через плацентарный барьер. При превышении физиологической гликемии увеличивается переход глюкозы через плаценту, что способствует гиперплазии β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, гиперинсулинемии у плода и, как следствие, развитию симптомокомплекса диабетической фетопатии [3].

В I триместре беременности увеличивается утилизация глюкозы вследствие высокой скорости трансплацентарного перехода глюкозы к плоду и накопления количества жировой ткани в организме матери. С 7–8-й по 12–13-ю недели гестации в связи с процессом эмбриогенеза увеличиваются энергетические затраты и уровень глюкозы в организме матери является самым низким за весь период беременности. Гликемия натощак у матери снижается на 0,5–1,0 ммоль/л и составляет 3,8–4,2 ммоль/л. По некоторым данным, уровень гликемии у плода на 10–20% ниже, чем у матери [4, 5].

Во второй половине беременности в связи с нарастающей продукцией плацентарных гормонов, увеличением количества жировой ткани в организме женщины уменьшается связывание инсулина с рецепторами и снижается пострецепторный эффект действия инсулина, а также супрессивное влияние инсулина на глюконеогенез. Для второй половины беременности характерно повышение постпрандиальной гликемии в связи с ускоренным достижением пика всасывания углеводов и увеличением времени всасывания пищи, связанным со снижением двигательной активности желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация глюкозы после приема пищи достигается в среднем через $69,4 \pm 23,9$ мин, что определяет время контроля уровня глюкозы после еды и время введения прандиального инсулина [6].

Наиболее выраженная инсулинорезистентность наблюдается при сроке беременности 28–34 нед. У здоровой беременной возрастающая инсулинорезистентность компенсируется за счет повышения секреции инсулина. В связи с этим у женщин с сахарным диабетом (СД) 1-го или 2-го типа и гестационным сахарным диабетом (ГСД) необходима своевременная коррекция дозы инсулина, вводимого перед едой, и инсулина продленного действия во избежание дефицита инсулина и развития диабетического кетоацидоза (ДКА).

Особенностью периода гестации является снижение почечного порога для глюкозы — возможно, для предотвращения отрицательного влияния гипергликемии на плод. В связи с увеличением во второй половине

беременности продукции ПЛГ усиливается липолиз и происходит мобилизация жира из депо, особенно при голодании. Проявляется феномен «ускоренного голодания», так как глюкоза и аминокислоты сохраняются для плода. Кетоновые тела легко проходят через плаценту путем диффузии, а свободные жирные кислоты — в ограниченном количестве. В отношении аминокислот установлен активный транспортный механизм. В организме матери в I триместре беременности синтез белка соответствует его образованию у небеременных женщин, в течение II триместра он повышается на 15% и еще на 25% — в III триместре [1, 7].

Увеличение количества жировой ткани при физиологической беременности приводит к увеличению ряда адипоцитокинов. Некоторые из них модулируют действие инсулина в различных тканях. В литературе представлены данные о возрастании в плазме крови уровня адипонектина с увеличением срока и повышении его концентрации более чем в 20 раз на сроке беременности 24 нед. Адипонектин — единственный из адипоцитокинов, который повышает чувствительность к инсулину и снижает выработку глюкозы печенью [8].

Адипоцитокин-резистин синтезируется в плаценте человека в клетках трофобласта, и экспрессия его гена в плацентарной ткани более заметна по сравнению с хорионической тканью I триместра беременности. У беременных уровень резистина значительно выше по сравнению с небеременными, а концентрация возрастает с увеличением срока гестации [9]. Наблюдается пик концентрации адипоцитокин-висфатина при физиологической беременности в интервале 19–26 нед гестации, и уровень его снижается в период между 27-й и 34-й неделями [10].

С ранних сроков физиологически протекающей беременности уровень сывороточного лептина нарастает прогрессивно и снижается до прегестационного уровня в раннем послеродовом периоде. Установлена положительная корреляция между уровнем сывороточного лептина и индексом массы тела (ИМТ) женщины. Имеются данные о прогностической значимости гиперлептинемии в развитии ГСД в III триместре беременности вне зависимости от ИМТ матери [11].

Секреция всех адипоцитокинов (кроме адипонектина) увеличивается со сроком беременности, усугубляя инсулинорезистентность. Важно, что СД 2-го типа и ГСД часто сопровождаются избыточной массой тела или ожирением, что предопределяет развитие большей инсулинорезистентности во второй половине беременности и требует коррекции питания, соблюдения баланса углеводов, белков, жиров животного происхождения и пищевых волокон еще на этапе прегравидарной подготовки.

После 37–38-й недели беременности потребление глюкозы периферическими тканями сохраняется, снижается уровень плацентарных гормонов и глюкозы в организме матери. Формирование инсулинорезистентности во время беременности требует частого контроля уровня глюкозы в разное время суток для своевременной оптимизации режима инсулинотерапии у женщин с различными типами СД.

Список литературы



Глава 2

Влияние беременности на течение сахарного диабета

2.1. ВВЕДЕНИЕ

Вследствие метаболических изменений, происходящих во время беременности, потребность в инсулине изменяется в разные сроки гестации. В период с 9-й по 14-ю неделю беременности потребность в инсулине снижается приблизительно на 15–20% исходной в связи с повышенной утилизацией глюкозы плодом. У пациенток с незапланированной беременностью, которая наступила на фоне декомпенсированного СД, как правило, имеется передозировка инсулина (более 0,7 ЕД/кг массы тела), наблюдается выраженная лабильность гликемии, и это снижение может достигать 30–50%. Повышение потребности в инсулине отмечается с 20-й недели беременности и идет параллельно с возрастанием концентрации плацентарных гормонов. Максимальное повышение потребности в инсулине отмечается в 28–34 нед, когда она достигает 130–150% исходной. У беременных с выраженными микрососудистыми осложнениями СД может не наблюдаться значимого прироста доз инсулина на этом сроке беременности. Снижение потребности в инсулине в 30–34 нед беременности является тревожным симптомом и может свидетельствовать о наличии плацентарной недостаточности и требует активного наблюдения за состоянием плода (доплерометрия, кардиотокография — КТГ) с целью своевременного родоразрешения. У женщин с СД 2-го типа вследствие выраженной инсулинорезистентности и, как правило, повышенного ИМТ, дозы инсулина могут достигать 1,5–2,0 ЕД/кг массы тела. За 2 нед до родов дозы инсулина начинают уменьшаться, в родах резко снижаются (в 1,5–2,5 раза), более выражено при родоразрешении путем кесарева сечения. С 3-го дня послеродового периода отмечается постепенное увеличение доз инсулина. К 7–8-му дню суточные дозы инсулина соответствуют исходным до беременности. В период грудного вскармливания потребность в инсулине меньше исходной на 15–20%.

Вероятность гипогликемических состояний значительно увеличивается в период физиологического снижения потребности в инсулине. С другой стороны, развитие раннего токсикоза и связанное с ним уменьшение потребления пищи также увеличивают риск гипогликемии. Во время беременности чаще фиксируются бессимптомные гипогликемические состояния, профилактика которых сводится к более частому измерению уровня глюкозы в крови (не менее 7–8 раз в сутки), постоянному мониторингованию глюкозы в межклеточной жидкости, особенно в периоды изменения инсулинопотребности с целью своевременной коррекции инсулинотерапии. Постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) также помогает снизить частоту и выраженность гипогликемических состояний во время беременности в связи с гибким режимом дозирования инсулина. Во время беременности у пациенток с СД 1-го типа возрастает риск ДКА вследствие феномена «ускоренного голодания», возрастающего липолиза и неадекватной коррекции доз инсулина в периоды резкого изменения инсулинопотребности. Во время беременности ДКА может развиваться стремительно в течение нескольких часов на фоне относительно невысокой гипергликемии (при гликемии 10,0 ммоль/л и выше) и стать причиной антенатальной гибели плода. Беременные с СД 2-го типа имеют невысокий риск развития ДКА. «Голодный кетоз», сопровождающий «жесткие» рестриктивные диеты с резким ограничением медленноусваиваемых углеводов, может привести к поражению мозга плода и развитию у ребенка психомоторных нарушений в будущем.

Во время беременности происходят значительные гемодинамические изменения, приводящие к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), минутного объема и сердечного выброса, увеличению объема циркулирующей крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 40–60%, возрастанию диастолического артериального давления (ДАД). Наиболее частым осложнением беременности у больных СД является преэклампсия, в патогенезе которой важную роль играют нарушения микроциркуляции. Все это может способствовать прогрессированию микрососудистых диабетических осложнений — диабетической нефропатии (ДН) и диабетической ретинопатии (ДР). Кроме того, дислипидемия и гипертензивные нарушения, часто присоединяющиеся во второй половине беременности, ухудшают функцию почек и состояние глазного дна.

2.2. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Диабетическая нефропатия — один из основных факторов, препятствующих наступлению и успешному течению беременности при СД, как

за счет рисков для здоровья матери, так и плода. ДН встречается у 5,9–26% беременных с ГСД [1–5]. В Дании распространенность ДН в стадии протеинурии среди беременных с СД 1-го типа составила 2,5%, микроальбуминурия была выявлена у 3,4% [1]. В крупном британском исследовании (более 750 участников) микроальбуминурия встречалась у 4,5%, протеинурия – у 1,9% беременных с СД 1-го типа [2]. Р. Ekbot и соавт. зафиксировали ДН у 16% беременных с СД 1-го типа, из них микроальбуминурия была выявлена в 11% случаев, протеинурия – в 5% случаев [3]. В России распространенность ДН среди женщин репродуктивного возраста составила 26,1%, из них у 14,9% имела место микроальбуминурия и у 11,2% – протеинурия [4]. В исследовании М.М. Klemetti и соавт. частота выявления протеинурии среди беременных снизилась с 14,7% в 1988–1999 гг. до 6,5% в 2000–2011 гг. [5]. Вероятно, снижение частоты ДН среди беременных объясняется более «жестким» контролем гликемии и артериальной гипертензии (АГ) до наступления беременности, а также своевременным назначением препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Данные о влиянии беременности на течение ДН ограничены. Беременность, вероятно, не повышает риск развития ДН у женщин без патологии почек [6]. Однако в ретроспективном исследовании G. Biesenbach и соавт. было выявлено, что у женщин с СД 1-го типа без патологии почек, но с развившейся преэклампсией, чаще формировалась ДН в течение 11 лет наблюдения, чем у женщин с неосложненным течением беременности [7].

Большинство исследователей отмечают временное ухудшение почечной функции во время беременности у женщин с начальными проявлениями ДН, однако после родоразрешения уровень креатинина в крови и протеинурии возвращался к исходным значениям [4, 8, 9]. В исследовании DCCT (Исследование по борьбе с диабетическими осложнениями, Diabetes Complications Control Trial) более 90% беременных имели суточную потерю альбумина в пределах нормальных значений, при этом максимальный уровень альбуминурии в группе интенсивной терапии инсулином был достигнут к III триместру беременности (ОР 1,59; $p = 0,02$), а через год после родов уже практически не отличался от исходного (ОР 1,18; $p = 0,02$) [9]. Н.В. Боровик и соавт. отмечали увеличение суточной протеинурии у 20% женщин с СД 1-го типа в III триместре беременности. Усиление выраженности протеинурии наблюдалось преимущественно у больных с исходной ДН (у 50% больных с микроальбуминурией и у 53,3% больных с протеинурией до беременности). При обследовании функции почек через 6 мес после родов различий в динамике

микроальбуминурии, суточной протеинурии, уровня креатинина в крови и СКФ выявлено не было ($p > 0,05$) [4]. В отдаленной перспективе при оценке функции почек также не было различий у женщин с микроальбуминурией, имевших и не имевших беременности в анамнезе [4, 8].

У женщин с выраженной ДН прогноз менее благоприятный. Протеинурия прогрессирует в течение беременности и к концу III триместра более 70% женщин с ДН в стадии протеинурии достигают потери белка более 3 г/сут [9, 10]. В исследовании M. Gordon и соавт. у женщин с СД 1-го типа и ДН (СКФ менее 90 мл/мин и/или протеинурия более 1 г/сут) в I триместре беременности отмечалось прогрессирование ДН после родов [11]. В работе M.M. Klemetti и соавт. суточная протеинурия у женщин с ДН до беременности составляла 0,80 (0,34–4,03), прогрессивно нарастала со сроком беременности и достигала к III триместру высоких значений — 4,22 г/сут (0,45–19,80) [5]. Предполагается, что ДН имеет более неблагоприятное течение на фоне беременности в сравнении с другими формами нефропатии, при которых ухудшение почечной функции после родов ассоциировано со снижением СКФ <40 мл/мин и протеинурией более 1 г/сут [12].

Данных о влиянии беременности на развитие терминальной почечной недостаточности в литературе крайне мало. Большинство исследований проводилось в 1980–1990-х годах на небольшой выборке пациентов и в условиях других подходов к терапии СД и технических возможностей контроля гликемии. В работах G. Biesenbach и соавт. и L.P. Purdy и соавт. были получены неутешительные результаты о быстром прогрессировании ХБП у женщин с выраженной ДН во время беременности [13, 14]. При наблюдении за пятью пациентками с ДН (за 3 мес до зачатия СКФ 37–75 мл/мин, протеинурия 2,1–4,0 г/сут), у всех женщин потребовалось проведение диализа в течение 42 мес после родов [13]. Согласно результатам другого исследования из США, в которое вошли 11 пациенток с уровнем креатинина >124 мкмоль/л в начале беременности, семи потребовалось начать терапию диализом в течение $27 \pm 16,4$ мес наблюдения после родов, при этом у двух из них функция почек во время беременности оставалась стабильной [14]. Другие исследователи получили более благоприятные результаты. A.D. Maskie и соавт. [15] разделили 22 беременных с СД 1-го типа и ДН на две группы. В первую группу вошло 10 пациенток с уровнем креатинина в крови >125 мкмоль/л, во вторую — 12 пациенток с протеинурией, но сохранной функцией почек. Должная компенсация углеводного обмена в обеих группах отсутствовала: уровень гликированного гемоглобина

(HbA_{1c}) составлял 12,6% (8–16%) и 10,6% (7,4–16,4%) соответственно). Беременность была прервана при сроке до 20 нед у четырех женщин из первой группы (три самопроизвольных выкидыша и одно искусственное прерывание беременности в связи с множественными пороками развития) и у одной женщины из второй группы (искусственное прерывание беременности в связи с множественными пороками развития). Среди оставшихся шести женщин из первой группы трем потребовалась терапия гемодиализом в течение 0,5–8 лет наблюдения после родов, тогда как во второй группе гемодиализ был применен только к одной пациентке [15]. По данным М. Gordon и соавт. у семи женщин с уровнем СКФ 60–90 мл/мин (76±8 мл/мин) и у четырех женщин с уровнем СКФ <60 мл/мин (35±12 мл/мин) в первой половине беременности, после ее завершения уровень СКФ составил 68±27 и 14±8 мл/мин. Трем пациенткам с изначальным уровнем СКФ <60 мл/мин потребовалась терапия диализом и пересадка почки через 8, 15 и 41 мес после родов. Компенсация гликемии на прегравидарном этапе и во время беременности в данном исследовании не оценивалась [11]. В Дании не было получено различий в отдаленных исходах (наблюдение в течение 3–28 лет) у женщин с СД 1-го типа и ДН, имевших и не имевших в анамнезе беременность. Все пациентки получали антигипертензивную терапию, целевыми значениями считались цифры АД <140/90 мм рт.ст. В течение наблюдения 35% женщин, имевших беременность, умерли, а 19% достигли терминальной стадии почечной недостаточности, по сравнению с 34 и 24% соответственно во второй группе ($p > 0,05$) [16]. В более позднем исследовании G.V. Riccoli и соавт. из 12 беременных с СД и ДН в I триместре беременности СКФ <60 мл/мин наблюдалась у трех, а в III триместре — у пяти женщин. Терминальная почечная недостаточность развилась у двух пациенток через 1 и через 3 года соответственно [17].

Женщины с СД 1-го типа и тяжелой ДН имеют значительный риск заболеваемости и смертности в отдаленной перспективе, что также необходимо иметь в виду и обсуждать в контексте возможного материнства. По данным двух различных исследований, 35% (9/25) [5] и 16% (12/108) [16] женщин с СД 1-го типа и ДН в стадии протеинурии умерли в течение 16 и 25 лет наблюдения соответственно.

Известно, что блокаторы РААС положительно влияют на клубочковую фильтрацию благодаря снижению внутриклубочкового давления за счет расширения выносящей артериолы. Однако терапия блокаторами РААС во время беременности сопряжена с тератогенными эффектами. В исследовании W.O. Соорег и соавт. [18] были обследованы 29 507 детей

от матерей без СД: 209 женщин получали терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в I триместре, 202 женщины принимали другие антигипертензивные препараты, группа контроля составила 29 096 человек. При терапии иАПФ в I триместре у новорожденных был больший риск ВПР в сравнении с отсутствием антигипертензивной терапии [ОР 2,71; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,72–4,27]. Применение других антигипертензивных препаратов, по данным исследователей, риск ВПР плода не увеличивало [18]. В то же время D.K. Li и соавт. показали, что риск развития пороков сердечно-сосудистой системы плода при использовании иАПФ в I триместре беременности не превышает такой риск в случае использования других антигипертензивных препаратов в сравнении с группой контроля, ОШ 1,54 (95% ДИ 0,90–2,62) и ОШ 1,52 (95% ДИ 1,04–2,21) соответственно или же просто наличия нелеченной АГ у матери [19]. Лечение иАПФ во II и III триместрах беременности ассоциировано с большим риском маловодия и патологии почек у новорожденных [20]. По мнению Американской диабетологической ассоциации, иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) не должны применяться у сексуально активных женщин репродуктивного возраста, учитывая высокую частоту незапланированных беременностей [21]. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) рекомендует продолжать терапию блокаторами РААС вплоть до зачатия, чтобы минимизировать длительность периода отсутствия лечения [22]. В таком случае женщинам с нерегулярным менструальным циклом, получающим иАПФ, целесообразно рекомендовать периодически выполнять тест на беременность, чтобы своевременно отменить потенциально тератогенную терапию. Согласно принятым в России рекомендациям, терапия иАПФ или АРА II должна быть отменена до наступления беременности, а в случае возобновления лечения после родов необходимо прервать лактацию.

Достижение целевого уровня АД с помощью своевременного назначения антигипертензивных препаратов является залогом успешного течения беременности у женщин с ДН. По данным M.M. Klemetti и соавт., более чем у 90% женщин с ДН в стадии протеинурии регистрируется повышенное АД к III триместру беременности [5]. D.V. Carr и соавт. продемонстрировали, что при недостаточном контроле АД (среднее АД ≥ 100 мм рт.ст.) уровень протеинурии ($4,69 \pm 1,08$ и $1,65 \pm 0,43$ г/сут; $p = 0,007$) и креатинина в крови ($1,23 \pm 0,17$ и $0,85 \pm 0,06$ мг/дл; $p = 0,02$) во второй половине беременности был выше, а преждевременные

роды на сроке до 32-й недели — чаще (38,1 и 4,6%; $p = 0,007$) в сравнении с группой женщин, достигших целевого уровня АД (среднее АД <100 мм рт.ст.). Риск преждевременных родов оставался статистически значимо выше при учете длительности СД и уровня $\text{HbA}_{1\text{C}}$ [23]. Рекомендуемый Американской диабетологической ассоциацией уровень АД для беременных с хронической АГ составляет 120–160/80–105 мм рт.ст., что позиционируется как оптимальные значения для предотвращения синдрома задержки роста плода.

Однако для пациентов с ДН рекомендованное АД <140/90 мм рт.ст., а в случае наличия факторов риска прогрессии ХБП, в частности, альбуминурии можно рассматривать АД <130/80 мм рт.ст. в качестве целевого. В частности, группа ученых из Дании пришла к выводу, что инициация антигипертензивной терапии при АД >135/85 мм рт.ст. или суточной альбуминурии ≥ 300 мг блокаторами РААС на прегравидарном этапе или разрешенными препаратами во время беременности позволяет снизить риск преждевременных родов и преэклампсии у женщин с ДН [23]. Большинство экспертов сходятся во мнении, что АД ниже 130/80 мм рт.ст. является целевым во время беременности у женщин с ДН [24–25].

Для терапии АГ во время беременности разрешены к использованию метилдопа и нифедипин, допустимо применение β -адреноблокаторов, но с осторожностью, учитывая возможность маскирования симптомов гипогликемии.

Достижение и поддержание целевых значений гликемии позволяют замедлить или остановить прогрессирование ДН [26]. В метаанализе В. Fullerton и соавт., включающем пять исследований и 1475 пациентов соответственно, было получено, что интенсивный контроль гликемии статистически значимо снижает риск развития микроальбуминурии (ОР 0,56; 95% ДИ 0,46–0,68; $p < 0,00001$), однако данных в пользу замедления прогрессирования до протеинурии получено не было (ОР 0,79; 95% ДИ 0,37–1,70) [24]. В исследовании S. Shurraw и соавт. принимали участие 23 296 человек с СД и расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². При наблюдении в течение 46 мес было выявлено, что среди пациентов со СКФ 30–59,9 мл/мин/1,72 м² риск развития терминальной стадии ХБП был выше на 22 и 152% при $\text{HbA}_{1\text{C}} > 7$ и более 9% соответственно по сравнению с теми, у кого $\text{HbA}_{1\text{C}}$ был менее 7% ($p < 0,001$) [25]. В исследовании DCCT 1441 человек были рандомизированы на группы интенсивного и обычного контроля гликемии ($\text{HbA}_{1\text{C}}$ 7,3 и 9,1% соответственно). Через 6,5 лет интенсивный подход

к терапии был ассоциирован с меньшим уровнем микроальбуминурии (10,2 и 17,7% соответственно, $p < 0,01$) и протеинурии (1,4 и 3,2 соответственно, $p < 0,05$) [6]. В исследовании Г.Р. Газизовой было показано, что недостаточная компенсация углеводного обмена ($HbA_{1c} > 6,0\%$) у беременных с СД 1-го типа сопровождается повышением экскреции с мочой ранних маркеров развития ДН, провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1) и трансформирующего фактора роста $\beta 1$, во II и III триместрах беременности [27]. Не вызывает сомнений необходимость достижения целевых значений гликемии, начиная с этапа планирования беременности и на всем ее протяжении как для стабилизации течения ДН, так и для достижения лучших исходов беременности.

2.3. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ

Диабетическая ретинопатия выявляется у 34–72% беременных с СД 1-го типа и у 14% женщин с СД 2-го типа [28, 29]. Беременность относится к факторам риска прогрессирования ДР, также к ним относятся: неудовлетворительный контроль гликемии, продолжительность СД, выраженность ДР до наступления беременности, преэклампсия и наличие хронической АГ [30–34]. По данным ряда исследований [30–32], риск ухудшения ДР во время беременности минимален при продолжительности СД менее 10 лет и возрастает при стаже СД более 10 лет – у 10% женщин наблюдается прогрессирование ДР при продолжительности СД от 10–19 лет [30]. При наличии пролиферативной ДР и продолжительности СД менее 15 лет отмечено прогрессирование ДР у 18% беременных, при стаже СД более 15 лет – у 38% [33]. Хорошая компенсация СД, достижение целевой гликемии и уровня HbA_{1c} менее 6,6% с этапа прегравидарной подготовки и на протяжении всего периода гестации у женщин с пролиферативной ретинопатией и продолжительностью СД более 20 лет позволяет сохранить стабильное состояние глазного дна во время беременности [28, 32]. Быстрая оптимизация гликемического контроля, резкое снижение гликемии и уровня HbA_{1c} у женщин, вступивших в беременность с неудовлетворительной компенсацией СД, способствуют ухудшению ДР – развитию транзиторной макулопатии, микроаневризм и геморрагий на глазном дне. Риск прогрессирования ДР в зависимости от резкого улучшения состояния углеводного обмена показан в нескольких работах [4, 9, 33].

Таблица 2.1. Ухудшение диабетической ретинопатии в зависимости от частоты гипогликемических эпизодов ($M \pm m$)

Группа больных	Частота гипогликемических эпизодов (количество в неделю)		
	I триместр	II триместр	III триместр
Без ухудшения течения диабетической ретинопатии ($n = 121$)	1,7±0,1*	1,6±0,1*	1,2±0,1*
Ухудшение течения диабетической ретинопатии ($n = 13$)	3,7±0,5	3,5±0,2	3,1±0,3

* $p < 0,0001$.

М. Vestgaard и соавт. [35] выявили, что риск ухудшения ДР имеют 82% женщин с исходно высоким уровнем HbA_{1C} при его резком снижении на 3% и более во время беременности. По нашим данным, у большинства (90%) больных СД 1-го типа беременность не вызывает развития или прогрессирования ДР. Ухудшение ДР во время беременности происходит у 10% женщин с имеющимися до наступления беременности патологическими изменениями на глазном дне и проявляется увеличением количества микроаневризм и ретинальных геморрагий, развитием экссудативной формы макулопатии [4]. Имеется прямая корреляция ухудшения ДР с частотой гипогликемических эпизодов во время беременности (табл. 2.1).

М. Vestgaard и соавт. [35] в когортном исследовании 499 беременных с СД 1-го типа показали, что скорость прогрессирования ДР во время беременности составила 21,8%, в том числе ДР развилась у 24,4% женщин без патологических изменений на глазном дне до беременности. Ухудшение ДР произошло у 15,9% женщин с исходной ДР.

В нескольких исследованиях [32–34] было показано, что развитие преэклампсии способствует ухудшению ДР в III триместре беременности и после родов. Женщины с предшествующей преэклампсией (ПЭ) (26% против 6%, $p = 0,003$) или хронической АГ (24% против 6%, $p = 0,008$) имели большую частоту лазерной коагуляции сетчатки в связи с прогрессированием ДР во время последующего наблюдения по сравнению с пациентками, у которых беременность протекала на фоне нормотензии. Отношения рисков оставались связанными с прогрессированием ДР после корректировки на продолжительность СД и ДН в регрессионном анализе Кокса — для ПЭ 3,5 (95% ДИ 1,1–10,9); $p = 0,03$ и для хронической АГ 3,2 (1,1–9,8); $p = 0,04$ [34].

2.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Давно не вызывает сомнений возможность благоприятного исхода беременности при СД. При этом риски запланированной беременности у женщин с прегестационным СД приближаются к популяционным. Достижение целевых значений гликемии может потребовать времени и навыков контроля СД, но выполнимо при достаточном уровне мотивации. Стабилизация ДР также возможна как при планировании, так и во время беременности благодаря доступности лазерной коагуляции сетчатки. Длительная терапия блокаторами РААС (не менее 6 мес до зачатия) на этапе прегравидарной подготовки, достижение целевого уровня гликемии, HbA_{1c} и АД с этапа планирования и во время беременности способствуют улучшению течения и исходов беременности у больных СД 1-го типа и ДН. Несмотря на это, тяжелая ДН остается практически единственным плохо корригируемым фактором, препятствующим благополучному течению беременности при СД. Тем важнее информировать молодых пациенток с СД о необходимости контроля гликемии и планирования беременности, в том числе в контексте развития и прогрессирования ДН и ее влияния на репродуктивную функцию. Достижение целевых значений гликемии, регулярное обследование функции почек и контроль АД позволит не допустить развития или прогрессирования ДН, а также своевременно поставить диагноз и начать лечение, тем самым увеличивая шансы на благоприятный исход беременности.

Список литературы

