



Диабет и беременность: обзор
западных клинических рекомендаций

UpToDate.com

Оглавление

Обозначения	4
Список таблиц	6
Список иллюстраций	6
1 Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом	9
1.1 Оценка состояния будущей матери и необходимые действия врача	9
1.2 Контрацепция	15
2 Риски беременности у женщин с сахарным диабетом	18
2.1 Общий обзор осложнений беременности у пациенток с диабетом	19
2.2 Осложнения у плода или новорождённого	20
2.3 Риски для последующего развития потомства	23
2.4 Риски для матери	25
3 Скрининг и диагностика сахарного диабета во время беременности	29
3.1 Новая терминология и новые диагностические критерии	29
3.2 Значение диабета для беременности	31
3.3 Риск-факторы диабета во время беременности	32
3.4 Предотвращение гестационного СД	33
3.5 Распространённость	33
3.6 Скрининг или диагностическое тестирование?	34
3.7 Оральный глюкозотолерантный тест	36
4 Прегестационный сахарный диабет	39
4.1 Оценка состояния гликемического контроля	39
4.2 Цели гликемического контроля	41
4.3 Вред избыточно строгого гликемического контроля	42
4.4 Режим питания	42
4.5 Лекарственная терапия	45
4.6 Физические упражнения	49
5 Акушерское ведение беременности при прегестационном СД	50
5.1 Первый триместр	50
5.2 Второй триместр	54
5.3 Третий триместр	55

5.4	Роды	59
5.5	Диабетический кетоацидоз у беременной	62
6	Гестационный сахарный диабет	64
6.1	Зачем нужна терапия ГСД?	64
6.2	Диетотерапия и вопросы питания	64
6.3	Мониторинг уровня глюкозы крови	66
6.4	Мониторинг кетонурии	68
6.5	Физическая активность	69
6.6	Лекарственная терапия	70
6.7	Некоторые родовые и послеродовые аспекты ГСД	73
6.8	Что будет дальше?	73
7	Акушерское ведение беременности при гестационном СД	76
7.1	Цели акушерской помощи при ГСД	76
7.2	Сопровождение беременности при ГСД	77
7.3	Послеродовое ведение и наблюдение	80
7.4	Послеродовое сопровождение	86
8	Оценка протеинурии при беременности	89
8.1	Физиологические изменения почечной функции при нормальной беременности	89
8.2	Скрининг на протеинурию	90
8.3	Количественная оценка экскреции протеина	91
8.4	Вопросы дифференциальной диагностики при протеинурии	92
8.5	Нефротический синдром	94
9	Ведение беременности, осложнённой диабетической нефропатией	96
9.1	Диагностика	96
9.2	Влияние нефропатии на беременность	97
9.3	Влияние беременности на нефропатию	98
9.4	Терапия нефропатии в период беременности	100
9.5	Роды при диабетической нефропатии	102
10	Ребёнок диабетической матери	103
10.1	Влияние диабета матери на плод	103
10.2	Влияние диабета матери на новорождённого	104
10.3	Особенности ведения новорождённого ребёнка матери с СД	113
10.4	Отдалённые последствия материнской гипергликемии	114
	Пероральный глюкозотолерантный тест	116
	Список литературы	118

Обозначения

ACE	American College of Endocrinology
ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
ADA	American Diabetes Association
CTFPHC	Canadian Task Force on Preventive Health Care
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial, масштабное клиническое исследование СД и его осложнений
FDA	US Food and Drug Administration, Федеральная администрация США по пищевым и лекарственным продуктам
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
IADPSG	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups
MDI	Multiple Daily Injections, режим инсулинотерапии с множественными инъекциями инсулина в течение дня
MODY	Maturity onset diabetes of the young, сахарный диабет взрослого типа у молодых
MoM	Multiples of Median, единицы, кратные медиане
NICE	UK National Institute for Clinical Excellence
NIH	National Institutes of Health
PlGF	Placental growth factor, плацентарный фактор роста
sFlt1	Soluble fms-like tyrosine kinase-1, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
USPSTF	US Preventive Services Task Force
VEGFR-1	Vascular endothelial growth factor receptor-1, рецептор фактора роста эндотелия сосудов-1
АД	Артериальное давление
БЖУ	Белки, жиры и углеводы
БРА	Блокатор рецепторов ангиотензина-II
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВМС	Внутриматочная спираль
ГВ	Грудное вскармливание
ГГ	Гликированный гемоглобин
ГК	Глюкоза крови
ГСД	Гестационный сахарный диабет

ДКА	Диабетический кетоацидоз
ДМПА	Депонированные формы ацетата медроксипрогестерона
ЕР	Естественные роды
ЖДА	Железодефицитная анемия
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИАПФ	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМТ	Индекс массы тела
КС	Кесарево сечение
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
МАУ	Микроальбуминурия
МПП	Мочеполовые пути
МЦ	Менструальный цикл
НГН	Нарушение гликемии натощак
НПХ	Нейтральный протамин Хагедорна
НТГ	Нарушение толерантности к глюкозе
ОГТТ	Оральный глюкозотолерантный тест
ОПН	Острая почечная недостаточность
ПССП	Пероральный сахароснижающий препарат
РДС	Респираторный дистресс – синдром
РКИ	Рандомизированное клиническое исследование
САК	Соотношение «альбумин – креатинин»
СД	Сахарный диабет
СД1	Сахарный диабет 1 типа
СД2	Сахарный диабет 2 типа
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СПК	Соотношение «протеин – креатинин»
СПКЯ	Синдром поликистозного яичника
Т4св	Свободный тироксин
ТТГ	Тиротропный гормон
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХПН	Хроническая почечная недостаточность
ЦНС	Центральная нервная система
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЩЖ	Щитовидная железа

Список таблиц

Табл. 1	Методы контрацепции при сахарном диабете	16
Табл. 2	Классификация П.Уайт	27
Табл. 3	Идеальный вес для людей старше 25 лет	43
Табл. 4	Фармакокинетика препаратов инсулина у беременных	46
Табл. 5	Протоколы ведения больных с диабетом при родах	83
Табл. 6	Градуированная дозировка инсулина после родов	87
Табл. 7	Перинатальная смертность и заболеваемость	107

Список иллюстраций

Рис. 1	Ребёнок матери–диабетика с макросомией	22
--------	--	----

Предисловие редактора перевода

В течение нескольких лет мне довелось принимать участие в работе популярного в Интернете форума больных сахарным диабетом «Диа-Клуб». Общаясь с посетителями форума, я был свидетелем того, как часто женщины с диабетом, желающие родить ребёнка, сталкивались с избыточно строгой, а иногда и просто запретительной позицией врачей. С другой стороны, столь же часто я встречал и безответственных пациенток, игнорирующих врачебные рекомендации и надеющихся на традиционное «авось, пронесёт». Некоторые пациентки, не обращавшие внимания на медицинские требования к планированию и ведению беременности при сахарном диабете, заплатили за это неприемлемую цену.

К счастью, опыт форума Диа-Клуба показал, что значительно большее число женщин, кропотливо контролировавших уровень гликемии, полностью отдавших себя на время беременности своей высокой цели, добивались очень хороших результатов. Лучшей наградой для них были слова врачей, удивлявшихся и радующихся беспроблемным родам и появлению на свет здорового и полного сил малыша.

В русскоязычном Интернете не так много материалов, рассказывающих как женщине с диабетом родить здорового ребёнка. В ходе работы на форуме нам часто приходилось искать научно обоснованные материалы, которые отвечали бы на вопросы будущих мам. Одним из бесценных источников для нас стали материалы англоязычной клинической базы данных доказательной медицины *UpToDate.com*, доступ к которой есть у каждого врача в Соединённых Штатах. К сожалению, эта база данных практически неизвестна российским врачам и малодоступна для них.

В этом обзоре мы собрали переведённые на русский язык фрагменты статей из базы *UpToDate.com* за 2011–2014 годы, посвящённых вопросам планирования и ведения беременности у больных сахарным диабетом. Перевод был сильно сокращён, часть материалов, представляющих интерес в основном для научно-медицинской деятельности, в перевод не вошла. Также из текста были почти полностью исключены многочисленные отсылки к литературным источникам.

Получившийся в результате перевода и объединения в одной брошюре материал может оказаться хорошим подспорьем в ознакомлении будущих счастливых мам с непростыми и местами изложенными тяжёлым научным языком взглядами современной западной медицины на вопросы беременности при сахарном диабете. Надеемся, что какие-то фрагменты текста будут интересны и для специалистов.

Поскольку целью перевода было обзорное рассмотрение вопросов беременности при СД, мы отсылаем всех заинтересовавшихся материалом к первоисточнику. Все комментарии в тексте сделаны редактором перевода.

Перевод был сделан с некоммерческой ознакомительной целью и ни при каких условиях не может распространяться за плату.

Хотелось бы обратить внимание читателей, что, будучи непрофессиональными переводчиками медицинской литературы, мы не можем гарантировать идентичность перевода оригинальному тексту, хотя мы и сделали всё от нас зависящее, чтобы такую идентичность обеспечить.

Мне хочется пожелать всем женщинам с сахарным диабетом родить здорового ребёнка и сохранить своё здоровье на долгие и счастливые годы рядом с ним. Я преклоняюсь перед вашим материнским подвигом и посвящаю непростые месяцы нашего труда над этим переводом всем вам.

Дмитрий Чернов

Глава 1

Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом

Планирование беременности и ранняя идентификация и лечение связанных с диабетом осложнений являются крайне важными для успешного завершения беременности и хорошего прогноза для ребёнка у пациенток с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Женщины с СД, диагностированным до наступления беременности, должны быть осведомлены о важности планирования беременности и должны тесно взаимодействовать с врачом для оптимизации своего медицинского состояния до зачатия ребёнка.

Всё увеличивающееся количество женщин детородного возраста с недиагностированным и потому нелеченым СД2 является поводом для серьёзного беспокойства, так как эти пациентки могут иметь проблемы со здоровьем на момент наступления беременности и не получать должного лечения до обнаружения диабета в результате скрининга беременных.

1.1 Оценка состояния будущей матери и необходимые действия врача

Полный сбор анамнеза и осмотр должны быть проведены во время первого посещения врача, ещё до зачатия ребёнка. Оценка состояния должна включать в себя информацию о типе и продолжительности СД, анамнезе острых (инфекции, кетоацидоз, тяжёлые гипогликемии) и хронических осложнений (ретинопатия, нефропатия, нейропатия, гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания), данных о контроле ГК (текущий и предыдущие дневники пациентки), физической активности, сопутствующих заболеваниях, гинекологическом и акушерском анамнезах, семейной ситуации. К подобной консультации полезно привлекать специалиста по обучению диабетиков, врача-диетолога, а также партнёра пациентки.

Контрольный список вопросов, подлежащих выяснению во время первого визита, включает следующие пункты.

- Сбор анамнеза и осмотр
- Гипертензия
 - Целевое АД — менее 140/90 мм.рт.ст. кроме пациентов с диабетической нефропатией и протеинурией, для которых целевое АД — менее 130/80 мм.рт.ст.
 - Прекращение применения гипотензивных средств при наличии возможности, в противном случае переход на наиболее безопасные гипотензивные препараты
- Ретинопатия
 - Консультация офтальмолога
 - Лечение пролиферативной ретинопатии до наступления беременности
- Сердечно-сосудистая система
 - Скрининг на наличие ИБС в соответствии с требованиями руководств для небеременных женщин с диабетом.
- Почки
 - Определение содержания сывороточного креатинина крови и отношения протеин/креатинин
 - Женщины с повышенным уровнем сывороточного креатинина имеют повышенный риск ухудшения функции почек в течение беременности.
- Щитовидная железа
 - Определение содержания ТТГ и свободного тироксина (Т4св)
- Диабет
 - Достижение хорошего контроля за гликемией до зачатия
 - Если ГГ выше нормального уровня для женщины без СД, то показано проведение интенсивной инсулинотерапии. Для достижения хорошего гликемического контроля обычно достаточно 3–4 подкожных инъекций короткого и продлённого инсулинов. Возможно как применение традиционных инъекций, так и использование инсулиновой помпы.
 - Самоконтроль уровня ГК должен проводиться до и после каждой еды и перед сном.
 - Через месяц после начала указанной программы повторить анализ на ГГ. Повторять анализ ежемесячно до достижения целевого уровня ГГ. После его достижения можно приступать к зачатию.
 - Тест на беременность должен проводиться через 1 неделю после пропуска месячных для подтверждения факта наступления беременности.
- Психосоциальные проблемы

- Оценка готовности пациентки к беременности
- Другое
 - Обязательное прекращение курения и полный отказ от применения наркотических и иных запрещённых препаратов
 - Анализ назначений лекарственных средств. Прекращение использования тех из них, которые несут риски для плода или смена препарата на более безопасные для плода.

Контроль гликемии

Контроль за ГК играет очень важную роль в сокращении частоты возникновения осложнений у плода или новорождённого. Для оценки общего состояния контроля за ГК в период до зачатия и во время беременности удобен такой показатель, как ГГ, отражающий состояние гликемии за предыдущие 8–12 недель.

Для наибольшего положительного эффекта ГК должна быть нормализована до наступления зачатия. В связи с этим важнейшей задачей планирования беременности становится оценка состояния контроля за гликемией и внесение необходимых для её нормализации поправок в режим питания, принимаемые препараты, образ жизни пациентки.

В исследовании 2001 года изучались исходы беременности и уровни ГГ у женщин, проходивших планирование беременности и не проходивших его. Пациентки, проходившие планирование имели меньший уровень ГГ первого триместра беременности и существенно меньшее количество случаев врождённых аномалий у новорождённых (2,1% у проходивших планирование против 6,5% у не проходивших его).

Исследование, проведённое в 2007 году в Шотландии, показало, что достижение оптимального уровня ГГ до зачатия было фактором, связанным с существенным снижением осложнённых исходов беременности (выкидыши, серьёзные врождённые аномалии, смертность новорождённых).

Женщины, получающие пероральные антидиабетические средства, должны быть переведены на инсулинотерапию до наступления зачатия для того, чтобы контроль за ГК не был нарушен из-за перехода на ранних этапах беременности. Более подробно вопросы гликемического контроля у беременных женщин с СД будут рассмотрены позднее в этом обзоре.

Целевой уровень гликированного гемоглобина

Различные национальные организации рекомендовали устанавливать в качестве целевого уровня ГГ до наступления беременности различающиеся значения: менее 6,1% (*National Institute for Clinical Excellence*, Лондон), менее 7% (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Шотландия, и *American Diabetes Association*, США). Такой уровень контроля гликемии обеспечивает уменьшение рисков невынашивания беременности, врождённых пороков развития, преэклампсии. Напомним, что по данным американских лабораторий для недиабетиков среднее значение ГГ составляет 5%, а максимальное — 6,1%.

Высокие уровни ГГ на ранних сроках беременности связаны с существенным увеличением рисков невынашивания и пороков развития. Исследования также показали, что частота возникновения преэклампсии была минимальна при ГГ менее 6,1% и заметно возрастала при превышении этой границы.

Мы рекомендуем нашим пациентам поддерживать уровень ГГ в нижней части нормального диапазона в период перед зачатием. У планирующих беременность женщин допустимы пиковые значения постпрандиальной ГК 8,3 ммоль/л, однако после наступления беременности предельный пиковый уровень должен быть снижен до 6,6 ммоль/л (все значения по плазме).

У женщин с СД, диагностированным до наступления беременности, риски возникновения осложнений при беременности выше, чем в популяции даже при условии хорошего гликемического контроля. Возможно, что поддержание почти оптимального гликемического контроля по данным ГГ (менее 6,1%) недостаточно для уменьшения этих рисков из-за значительных колебаний ГК в течение дня, что однозначно может быть установлено только с применением мониторинга ГК. Более того, попытки достижения нормальной ГК безусловно связаны с увеличением частоты гипогликемий, что может быть опасным для матери.

Ретинопатия

Женщины, болеющие СД и планирующие беременность, должны пройти тщательное обследование у офтальмолога хотя бы один раз за 12 месяцев, предшествующих зачатию, и получить у него консультацию о рисках развития и прогрессирования диабетической ретинопатии. После наступления беременности необходимо повторить осмотр в первом триместре, регулярно наблюдаться у офтальмолога после этого, и пройти тщательный осмотр через год после родов.

Наилучшей стратегией уменьшения скорости прогрессирования ретинопатии является нормализация ГК во время беременности. Частый осмотр у специалиста по проблемам сетчатки позволяет заметить первые признаки ухудшения состояния в процессе обеспечения гликемического контроля. Для женщин с выраженной пролиферативной диабетической ретинопатией показана лазерная коагуляция сетчатки.

Нефропатия

Первичная оценка состояния до беременности позволяет определить начальное состояние почечной функции, уровень экскреции белка и концентрацию креатинина сыворотки. Хотя во время вынашивания ребёнка многие женщины испытывают временное ухудшение почечной функции, беременность сама по себе не ускоряет естественного процесса развития почечной недостаточности у большинства женщин. Однако в зависимости от начального состояния почек иногда такое влияние проявляется. Риск необратимого ухудшения почечной функции существенно увеличен у женщин с концентрацией креатинина в моче, большей 2 мг/дл (176 ммоль/л), у многих из них наблюдается выделение белка в количествах, превышающих 2 г в сутки. Такое состояние может рассматриваться как относительное противопоказание для беременности. Скорость клиринга креати-

нина менее 50 мл/мин до беременности связана с высокой частотой гипертензии и случаев потери плода.

Детальное рассмотрение вопросов ведения беременных с диабетической нефропатией оставлено за рамками настоящего обзора.

Повышенное давление

В идеале необходимо прекратить приём всех гипотензивных препаратов до зачатия, если удаётся удерживать АД в нормальном диапазоне без их помощи. Хотя для беременных женщин с СД не установлено специфических норм АД, мы придерживаемся мнения, что они должны быть такими же, как и у женщин без СД. Целевые значения АД зависят от целого ряда клинических характеристик пациентки и должны быть установлены индивидуально.

Целевое артериальное давление

Разумным ориентиром для целевого значения АД у беременных без повреждения органов-мишеней будет 90–100/140–150 мм.рт.ст.

Слишком агрессивная нормализация АД может нанести вред пациентке: она может вызвать ишемию мозга или миокарда с последующим развитием инфаркта затронутых органов, если АД будет опущено ниже предела, при котором организм будет способен поддерживать нормальную тканевую перфузию (перфузия — прокачивание крови через ткани организма). Поэтому не рекомендуется снижать среднее АД более чем на 25% в течение 2 часов. Мы признаём факт недостаточной подкреплённости этой позиции соответствующими клиническими исследованиями.

Исследование 2002 года показало, что снижение среднего АД на 10 мм.рт.ст. было связано со снижением массы плода на 176 г. Этот эффект не был связан ни с типом гипертензии у пациентки, ни с выбранной терапией.

У женщин с повреждениями органов-мишеней (например, гипертрофия левого желудочка, ретинопатия, микроальбуминурия) мы рекомендуем поддерживать АД на уровне ниже 140/90 мм.рт.ст. В настоящий момент нет достаточных данных для заключения о том, влияет ли нормализация АД до уровней здорового человека (120/80 мм.рт.ст.) на какие-либо преимущества для матери или плода.

Терапия гипертензии

Обычные гипотензивные препараты часто неприменимы у беременных из-за опасений об их влиянии на развитие плода.

Для беременных или планирующих беременность женщин мы предпочитаем использовать в качестве гипотензивных средств метилдопа (например, допегит) или блокаторы кальциевого канала пролонгированного действия (например, нифедипин, амлодипин и т.п.). В качестве второй или третьей линии терапии может быть добавлен лабеталол. Тиазидные диуретики имеют относительные противопоказания при беременности; ингибиторы АПФ, БРА, и прямые ингибиторы ренина запрещены для применения у беременных.

Ишемическая болезнь сердца

Показания к скринингу на ИБС не отличаются от таковых для небеременных диабетиков.

Долгосрочное и значительно снижение рисков сердечно-сосудистой смертности может быть достигнуто путём полного отказа от курения, а также пожизненного применения при наличии показаний аспирина в малых дозах, агрессивной терапии гипертензии и дислипидемии. Такие же рекомендации могут быть даны и беременным, с учётом того, что препараты для снижения уровня холестерина противопоказаны беременным и не должны использоваться.

Препараты, которые нельзя принимать

ИАПФ и БРА противопоказаны при беременности из-за их тератогенности. В общем случае их применение должно быть прекращено при наступлении незапланированной беременности у женщин детородного возраста. Возможное исключение из общего правила — женщины с СД и микроальбуминурией или явной протеинурией, которые должны быть проинформированы о рисках зачатия при применении этих препаратов. У этих женщин применение иАПФ снижает скорость развития почечной недостаточности и делает беременность более безопасной для матери. Однако и в этом случае применение иАПФ должно быть прекращено перед попытками зачатия. В качестве альтернативы можно рассматривать блокаторы кальциевых каналов, которые обладают схожим защитным эффектом, но не вредят плоду.

Статины — хотя их вредное влияние достоверно не установлено, применения статинов всё же лучше избегать из-за недостаточной информации об их влиянии на развитие плода, и теоретических опасений о влиянии снижения уровня холестерина на развитие эмбриона. Также до конца неясно, насколько снижение уровня холестерина влияет на уменьшение рисков беременности.

Заболевания щитовидной железы

Первичный осмотр до беременности должен предусматривать измерение уровня ТТГ сыворотки. Мы также рекомендуем измерять Т4св с учётом высокой частоты наличия заболеваний ЩЖ у пациентов с СД.

Нейропатия

Как и у небеременных диабетиков, у беременных женщин с СД необходимо регулярно проводить скрининг на наличие нейропатических и сосудистых нарушений в нижних конечностях. Также необходим осмотр состояния стоп пациентки.

У пациентов с жалобами на диспептические явления необходимо рассматривать версию о наличии диабетического гастропареза. Лечение в таких случаях должно быть направлено на облегчение симптомов, связанных с задержками продвижения пищи по ЖКТ (например, диспепсии).

Бактериурия

Во время осмотра необходим скрининг на бессимптомную бактериурию. В случае обнаружения бактериурии необходима терапия для недопущения развития пиелонефрита.

Фолиевая кислота

Канадское общество акушеров и гинекологов SOGC и другие национальные организации рекомендуют, что пациенткам с рисками развития у ребёнка дефектов нервной трубки на уровне выше среднего (предыдущие дети с таким дефектом, семейный анамнез дефектов нервной трубки, инсулинопотребный сахарный диабет, получение препаратов вальпроевой кислоты или карбамазепина) необходимо принимать 4–5 мг фолиевой кислоты ежедневно, начиная за месяц до зачатия и продолжая до конца первого триместра. Американский конгресс акушерства и гинекологии ACOG рекомендует приём фолиевой кислоты в дозах от 0,4 до 0,8 мг всем беременным, с увеличением дозы до 4 мг в случаях наличия дополнительного риска развития дефектов нервной трубки. Некоторые клиницисты относят гестационный диабет к таким дополнительным рискам, другие же полагают, что вызванные повышенным содержанием глюкозы в крови дефекты нервной трубки не могут быть предотвращены за счёт приёма фолиевой кислоты и следовательно, назначение фолиевой кислоты в таких случаях не нужно.

1.2 Контрацепция

Женщины с диабетом, не готовые иметь детей, должны получать квалифицированную консультацию врача по поводу допустимых методов контрацепции. Каких-либо особых противопоказаний по использованию отдельных методов контрацепции у женщин – диабетиков нет, однако при выборе необходимо всё же учитывать некоторые нюансы.

Для женщин с СД крайне важна надёжность метода контрацепции, поскольку незапланированная беременность может быть связана с повышенным риском невынашивания и врождённых пороков в случае, если контроль гликемии не был обеспечен. В приведённой таблице (см. табл. 1, стр. 16) описаны рекомендации ВОЗ по применению различных методов контрацепции у женщин с СД¹.

Наилучшие методы контрацепции для женщин с СД включают следующие:

1. Пероральные контрацептивы высоко эффективны в предотвращении беременности и в целом безопасны для пациенток с СД. Дозы эстрогена, не превышающие 35 мкг, не имеют побочных эффектов и не влияют на метаболизм углеводов, уровень глюкозы плазмы или чувствительность к инсулину. Эстроген повышает уровень ЛПВП и общего холестерина и снижает уровень ЛПНП. С другой стороны, прогестины увеличивают инсулинорезистентность периферических тканей, понижают уровень ЛПВП и повышают уровень ЛПНП, причём сила проявления этого эффекта зависит от препарата.

¹ см. тж. полную версию американских рекомендаций по выбору метода контрацепции в [5]

Состояние пациентки	СOC ¹	CIC ²	P/R ³	POP ⁴	DMPA NET-EN ⁵	LNG/ETG implants ⁶	Cu-IUD ⁷	LNG-IUD ⁸
ГСД в анамнезе	1 ⁹	1	1	1	1	1	1	1
Неинсулинозависимый СД без сосудистых осложнений	2 ¹⁰	2	2	2	2	2	1	2
Инсулинозависимый СД без сосудистых осложнений	2	2	2	2	2	2	1	2
СД + нефропатия или ретинопатия или нейропатия	3 ¹¹ /4 ¹²	3/4	3/4	2	3	2	1	2
СД с сосудистыми осложнениями или стажем > 20 лет	3/4	3/4	3/4	2	3	2	1	2

Таблица 1: Рекомендации ВОЗ по методам контрацепции, применимым при сахарном диабете

- ¹ СOC — пероральные комбинированные контрацептивы с низким содержанием действующего вещества
² CIC — комбинированные инъекционные контрацептивы
³ P/R — комбинированные пластыри и комбинированные вагинальные кольца
⁴ POP — таблетированные препараты прогестерона
⁵ DMPA NET-EN — Медроксипрогестерона ацетат или норэтистерона энантат
⁶ LNG/ETG implants — импланты с левоноргестрелом или этоноргестрелом
⁷ Cu-IUD — медная внутриматочная спираль
⁸ LNG-IUD — ВМС с левоноргестрелом
⁹ 1 — нет ограничений
¹⁰ 2 — плюсы перевешивают минусы и риски
¹¹ 3 — минусы и риски перевешивают плюсы
¹² 4 — неприемлемый уровень риска

Кохрейновский² систематический обзор на эту тему сообщал, что некоторые прогестины (например, дезогестрел, норэтиндрон) могут более благоприятно сказываться на углеводном обмене, хотя ни один препарат не был однозначно лучшим по всем параметрам. Другие продукты с прогестинами (пластыри, кольца) проявляют схожие свойства, однако их применение у диабетиков не изучалось в достаточной степени. Во всех случаях необходимо ограничиваться минимально возможной дозой эстрогена и прогестинов для уменьшения риска осложнений.

2. Депонированные формы ацетата медроксипрогестерона (ДМПА) в виде инъекций и таблетки. Содержащие только прогестины, являются подходящими методами контрацепции у женщин без сосудистых осложнений. Эти препараты несколько более безопасны по сравнению с комбинированными гормональными контрацептивами у женщин-диабетиков старше 35 лет, или курящих, или имеющих сосудистые осложнения. Однако, поскольку продолжительное использование ДМПА вызывает умеренные изменения жирового обмена, неблагоприятные с точки зрения риска развития атеросклероза, у женщин-диабетиков старшего возраста или у имеющих сосудистые осложнения необходимо использовать иные методы контрацепции, а при невозможности замены проводить тщательное наблюдение за развитием побочных эффектов в сердечно-сосудистой системе.
3. Внутриматочная контрацепция (например, медная Т380 спираль или ВМС с левоноргестрелом) эффективны для применения у диабетиков в такой же степени, как и у недиабетиков. Они являются хорошей альтернативой для женщин с микрососудистыми осложнениями СД, которые не могут использовать пероральные контрацептивы из-за повышенного риска. У женщин с СД повышен риск развития рака эндометрия и использование ВМС с левоноргестрелом защищает женщину от развития гиперплазии эндометрия (предвестника рака эндометрия) и уменьшает риски развития рака.
4. Барьерные методы эффективны при правильном использовании, их применение не сказывается на уровне ГК. Однако, эти методы не являются настолько эффективными, как другие методы современной контрацепции, поскольку часто используются неправильно или нерегулярно. Методы, основанные на анализе способности к зачатию, использованные сами по себе или в сочетании с барьерными методами, также являются проблемными из-за повышенной частоты нарушений МЦ у женщин с СД.

²Кохрейновский - приведённый в базе данных систематических обзоров международной некоммерческой организации Cochrane Collaboration.

Глава 2

Риски беременности у женщин с сахарным диабетом

Диабет у беременной женщины может быть прегестационным (то есть диагностированным до наступления беременности, с установленным типом) и гестационным (обнаруженным во время беременности, для гестационного диабета тип во время течения беременности не определяется). Частота прегестационного СД у женщин в раннем детородном возрасте в последнее время увеличивается. В исследовании, проходившем в 1999–2005 годах и опубликованном в 2008 году, изучалась частота прегестационного и гестационного СД в группе из 175 тысяч женщин в возрасте от 13 до 58 лет. Выяснилось, что доля женщин с диагнозами прегестационный или гестационный СД выросла с 10% в 1999 году до 21% в 2005 году. Общая распространённость прегестационного СД у беременных женщин выросла с 0,81% в 1999 году до 1,82% в 2005 году. Распространённость гестационного СД в тот же период времени оставалась постоянной и равной 7,5%.

Основным фактором, влияющим на исход беременности оказалось состояние беременной, а тип диабета на исход не влиял. В одном крупном исследовании тяжесть и продолжительность СД 1 типа и наличие сосудистых осложнений были связаны с преждевременными родами и перинатальной смертностью. У женщин с СД2 основными факторами осложнений (пороков развития, макросомий плода) были плохой метаболический контроль и его последствия.

Как уже говорилось, тщательная оценка состояния на этапе планирования и грамотное консультирование будущей беременной являются критическими факторами для снижения рисков для плода и матери. Женщины, плохо контролируемые ГК во время формирования органов плода, которое практически завершается к концу 7 недели после зачатия, имеют значительно большую частоту спонтанных аборт и врождённых аномалий развития плода. Поэтому невозможно переоценить важность постоянного гликемического контроля и достижения целевых уровней ГК ещё до зачатия.

В дополнение к различным осложнениям развития плода, физиологические изменения, происходящие во время беременности, могут отрицательно сказаться

и на здоровье самой женщины. Ретинопатия, нефропатия, гипертензия, нейропатия, сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция щитовидной железы могут влиять на беременность и усугубляться ею.

2.1 Общий обзор осложнений беременности у пациенток с диабетом

Увеличение рисков осложнений беременности у женщин с прегестационным СД было показано в крупном шведском исследовании, опубликованном в 2009 году. В нём изучались исходы беременностей у 5 тысяч женщин с СД1 и 1,2 миллиона женщин без СД с 1991 по 2003 годы. В группу диабетиков с СД1 также было включено небольшое количество женщин с СД2, так как с 1991 года по 1997 год тип прегестационного диабета в базе данных не отражался.

Результаты показали, что количество осложнений беременности у женщин с СД1 было значительно выше, чем у женщин без диабета. Были отмечены следующие частоты наблюдения осложнений в группе с СД1 и в группе без СД:

- Кесарево сечение: 46% и 12%
- Крупный для своего гестационного возраста ребёнок: 31% и 3,6%
- Вес при рождении более 4500 г: 12,6% и 3,9%
- Вес при рождении более 5000 г: 2,7% и 0,5%
- Дистоция плечиков: 13,7% и 0,2%
- Паралич Эрба: 2,1% и 0,2%
- Умеренная преэклампсия: 9,7% и 2,0%
- Тяжёлая преэклампсия: 4,3% и 0,8%
- Пороки развития: 4,7% и 1,8%
- Преждевременные роды на сроке <37 недель: 21% и 5,1%
- Преждевременные роды на сроке <32 недель: 2,3% и 0,7%
- Респираторный дистресс-синдром: 1% и 0,2%
- Замершая беременность: 1,5% и 0,3%
- Перинатальная смертность: 20/1000 и 4,8/1000
- Неонатальная смертность (с 0 по 28 день): 7/1000 и 2,2/1000.

Единственное исключение — исход «слишком маленький для своего гестационного возраста»: 2,3% и 2,5%.

2.2 Осложнения у плода или новорождённого

К трём основным осложнениям, затрагивающим плод, у женщин с прегестационным диабетом относятся врождённые пороки развития, самопроизвольный аборт и макросомия (вес при рождении выше 90 перцентиля или 4000 г). Главным фактором этих рисков является гипергликемия. Этот факт подтверждается многочисленными исследованиями, подтвердившими, что при нормализации ГК до зачатия или на ранних сроках беременности риски самопроизвольного аборта и развития врождённых пороков снижаются практически до уровня беременных без СД. Частота случаев макросомии, развивающейся на более поздних сроках беременности, также снижается при нормализации ГК.

Врождённые пороки развития

Исследования последовательно показывают, что наиболее серьёзные пороки развития (то есть те, которые требуют хирургической коррекции или влияют на здоровье ребёнка) более часто наблюдаются у детей женщин с СД по сравнению с детьми женщин без СД. Избыточные риски связаны со степенью гипергликемии матери во время развития эмбриона. Общий риск появления одного или нескольких пороков развития составляет у диабетиков 6–7%, что примерно в 2 раза больше, чем у обычных беременных.

Аномалии плода, связанные с действием повышенного уровня глюкозы крови на ранних сроках беременности, в целом похожи на аномалии развития, наблюдаемые у здоровых женщин. Однако дети женщин с СД существенно чаще получают такие пороки развития, как агенезия почки (полное отсутствие одной или обеих почек с рождения), синдром каудальной регрессии (порок развития нижних сегментов спинного мозга), врождённые пороки сердца, дефекты нервной трубки. Например, синдром каудальной регрессии редко встречается у здоровых матерей, однако сильно связан с наличием диабета у матери и 15–20% всех случаев этого синдрома объясняются именно наличием СД у матери. К врождённым порокам сердца, частота которых сильно возрастает при наличии СД у матери, относятся гетеротаксический синдром (нарушение нормального расположения внутренних органов), тетрада Фалло, транспозиция крупных артерий, дефекты носовой перегородки, тотальная аномалия соединения лёгочных вен, различные дефекты, вызывающие обструкцию выносящих сосудистых трактов. Дефекты развития ЦНС включают анэнцефалию, расщепление позвоночника (*spina bifida*), энцефалоцеле, гидроцефалию, отсутствие или недоразвитие ушных раковин. Также увеличиваются риски пороков развития верхних и нижних конечностей, гипоспадии, ротолицевых расщеплений.

Экспериментальные исследования на мышинных эмбрионах показали, что увеличение концентрации глюкозы в крови матери вызывает пороки развития эмбриона, и степень выраженности пороков зависит от степени повышения уровня глюкозы в крови. Известно несколько предположительных механизмов, с помощью которых гипергликемия влияет на появление пороков развития. Известно, что избыточный метаболизм глюкозы у эмбриона, находящегося в среде с повышенным содержанием глюкозы, нарушает сложное взаимодействие различных биохимических механизмов. Одним из последствий такого нарушения является

т.н. оксидативный стресс, который ингибирует экспрессию регуляторных генов, например гена Pax3, который контролирует этапы раннего формирования эмбриона. Из-за этих отклонений интенсифицируются процессы апоптоза и ненормальной клеточной пролиферации и дифференциации.

Гипогликемия, возникающая вследствие ошибок в инсулинотерапии или наличия инсулинпродуцирующих опухолей, судя по всему, не является тератогенным фактором (то есть фактором, способствующим возникновению пороков развития и уродств) у человеческих эмбрионов. Однако есть множество сообщений о том, что гипогликемия у мышей вызывает пороки развития, что возможно объяснить особенностями прохождения глюкозы через плацентарный барьер у мышей.

Назначение фолиевой кислоты перед зачатием и до завершения процесса органогенеза может уменьшить риски появления некоторых дефектов развития нервной трубки и, возможно, некоторых других дефектов развития. Некоторые клиницисты рекомендуют назначать фолиевую кислоту на этот период в увеличенном количестве (до 4 мг в сутки), однако, как уже отмечалось выше, есть и другие мнения по поводу эффективности таких назначений.

Самопроизвольный аборт

Увеличение частоты самопроизвольных абортов у женщин с плохо контролируемой гликемией связано с влиянием гипергликемии, наличием сосудистых заболеваний у матери, включая плацентарную недостаточность, и возможным влиянием иммунологических факторов. Повышенный риск самопроизвольного аборта у женщин-диабетиков возможно связан в какой-то части с более высокой частотой дисморфогенеза (пороков развития эмбриона) В сравнении с этим, у пациенток без диабета по меньшей мере половина самопроизвольных абортов связана с хромосомными аномалиями.

Макросомия

Макросомия — обычно это осложнение определяется как вес при рождении, превышающий 4,0–4,5 кг или 90 перцентиль для своего срока вынашивания. Наиболее серьёзным потенциальным осложнением макросомии является дистоция плечиков¹, которая может привести к повреждению плечевого сплетения ребёнка при родах.

Макросомия также увеличивает вероятность того, что при родах придётся прибегать к кесареву сечению.

Сахарный диабет у матери существенно повышает риски макросомии у ребёнка, также он связан с увеличением антропоморфных размеров ребёнка. Макросомные дети матерей-диабетиков шире в плечах и имеют больший объём конечностей, меньшее отношение голова–плечо, большее количество жировых запасов, и более толстые кожные складки верхних конечностей по сравнению с детьми такого же веса и роста у матерей без СД (рис. 1). Эти отличия в какой-то мере вызваны

¹Дистоция плечиков — серьёзное акушерское осложнение родов, заключающееся в застревании плечиков плода при прохождении костей малого таза. Дистоция может послужить причиной значительных травм как матери, так и ребёнка, вызвать инвалидность ребёнка, создать угрозу его жизни.



Рис. 1: Ребёнок матери–диабетика с макросомией

увеличенной передачей субстратов (глюкозы и аминокислот) от матери ребёнку, приводящим к гиперинсулинемии плода и отложению избыточных питательных веществ в жир.

Хотя макросомия обычно считается проблемой поздних сроков беременности и неонатального периода жизни ребёнка, патогенетические факторы, вызывающие макросомию, формируются на ранних сроках беременности. Эта гипотеза подтверждается наблюдениями, показавшими, что строгий контроль уровня глюкозы в крови у матери с момента зачатия и в первом триместре беременности сильнее всего сказывается на сокращении риска рождения макросомного ребёнка. Для контроля гликемии на поздних сроках беременности такого влияния на снижение рисков отмечено не было.

Влияние гипогликемии на развитие плода не было изучено в такой же мере, как влияние гипергликемии. Одно исследование отметило, что средний уровень ГК равный или меньший 4,7 ммоль/л (по плазме) приводил к более частому рождению детей с малой для своего срока вынашивания массой тела. Однако наблюдения показали, что более высокая частота гипогликемий во время вынашивания была связана с большей частотой рождения макросомного ребёнка, что предположительно было связано с компенсаторной гипергликемией после эпизодов гипогликемии.

Многоводие

Многоводие (избыток околоплодных вод в амниотической полости) более часто наблюдается при беременностях матерей с СД, особенно тех, кто не обеспечил тщательного контроля за ГК и достижения его целевых уровней, а также при вынашивании макросомного ребёнка. Патологические причины этого явления изучены пока недостаточно. Многоводие может вызывать дискомфорт у матери и приводить к смерти плода или преждевременным родам.

Преждевременные роды

Преждевременные роды — у женщин с прегестационным СД отмечена более высокая частота досрочных родов по показаниям (22% против 3% у женщин без СД) и преждевременных родов (16% и 11% соответственно). Причины этого явления до конца не изучены. Увеличение частоты показанных досрочных родов связано с такими факторами как преэклампсия, прогрессирующая нефропатия, макросомия, плохой гликемический контроль у матери. Все эти факторы влияют на увеличение частоты смерти плода. Недоношенные дети, особенно рождённые у матерей с плохим гликемическим контролем во время беременности, имеют более высокий риск болезни гиалиновых мембран (дефицит сурфактанта в альвеолах и возникающая из-за этого дыхательная недостаточность новорождённого).

Перинатальная смертность

Перинатальная смертность (смертность до, во время и в течение 168 часов после родов). Частота поздней смерти плода у беременных с СД постепенно сокращается с 50%, характерных для доинсулиновой эры, что связано в первую очередь с улучшающимся гликемическим контролем матерей и развитием акушерско-гинекологических навыков. Частота мертворождений практически сравнялась с таковой частотой у женщин без диабета, особенно в случаях, когда не наблюдались макросомия и многоводие. Врождённые пороки являются причиной примерно 50% случаев перинатальной смертности детей матерей с СД.

Дефекты развития нервной системы

Эпизоды гипогликемии у матери пока не удалось доказанно связать с отрицательным влиянием на долгосрочное развитие нервной системы у плода из-за недостаточного количества исследований в этой области. Влияет ли гипергликемия на пороки развития нервной системы, также неясно. Несколько проведённых исследований не дали достаточно качественных материалов для выводов в этом отношении.

2.3 Риски для последующего развития потомства

Неонатальные осложнения, которые потенциально могут затронуть ребёнка матери-диабетика, включают:

- Заболевания, связанные с преждевременным рождением
- Макросомия и связанное с ней увеличение риска родовых травм (например, повреждения плечевого сплетения)
- Заболевания, связанные с задержкой развития плода (у женщин с сосудистыми или почечными осложнениями)
- Полицитемия
- Гипербилирубинемия

- Кардиомиопатия
- Гипогликемия и другие метаболические нарушения
- Проблемы органов дыхания
- Пороки развития

Риск развития сахарного диабета у детей родителей-диабетиков зависит от ряда факторов, в том числе является ли диабетиком отец или мать ребёнка, тип СД (СД1, СД2, аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа, диабет MODY), расовая и национальная принадлежность родителей, особенности образа жизни.

Американская диабетическая ассоциация ADA считает, что риски составляют:

1. У потомства отца с СД1 риск развития СД1 составляет 1 к 17. У потомства матери с СД1 риск составляет 1 к 25, если возраст матери на момент беременности менее 25 лет, и 1 к 100, если возраст матери при беременности 25 и более лет. Риски удваиваются, если соответствующий родитель заболел до 11 лет. Если больны оба родителя, то риск составляет от 1 к 10 до 1 к 4.
2. У половины потомства людей с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 2 типа разовьётся то же заболевание.
3. Риск развития диабета 2 типа у родителя с СД2 составляет 1 к 7, если диагноз родителю был поставлен до 50 лет, и 1 к 13, если диагноз был поставлен после 50 лет. Есть данные, говорящие, что риск заболеть немного выше, если родитель с СД2 — мать. Если СД2 больны оба родителя, то риск получить СД2 у ребёнка примерно составит 1 к 2.

Риск развития ожирения и диабета во взрослом возрасте

Возможно, материнская гипергликемия, увеличивающая при вынашивании ребёнка количество жировой ткани и гипертрофию поджелудочной железы, может сказываться на метаболизме при последующем росте и развитии ребёнка. Это влияние может увеличивать вероятность того, что избыточная жировая масса сохранится в детстве и взрослом возрасте. Для изучения этого явления было проведено исследование, в котором наблюдались братья и сёстры, один из которых был рождён после манифестации СД у матери, а другой — когда диабета у матери ещё не было. Было установлено, что в возрасте 21 года ИМТ тех испытуемых, кто был выношен после манифестации, был вдвое больше, чем ИМТ выношенных ещё здоровой матерью. Другие наблюдения той же группы исследователей показали, что девочки, рождённые с избытком массы тела (более 4500 г), в 4 раза чаще имели гестационный СД во время своей беременности. Хорошо известно, что у половины матерей с диагностированным во время беременности гестационным СД, в течение 5 лет развивается манифестный сахарный диабет.

Взаимосвязь между ожирением плода и последующим состоянием здоровья потомка во взрослом возрасте была изучена в 24-летнем исследовании 600 детей. Дети принадлежали к одной из 4 групп: 1) у матери был гестационный СД и он компенсировался только диетой, 2) у матери были риск-факторы развития гестационного СД, однако диагноз ГСД поставлен не был и повышения ГК не было, 3)

до зачатия у матери был СД1, 4) мать принадлежала к общей популяции условно здорового населения без повышенных рисков ГСД. Было установлено, что риски развития избыточного веса во взрослом возрасте у потомства детей матерей с ГСД или СД1 были в два раза выше, чем у матерей с нормальными уровнями ГК. Риск развития у потомка метаболического синдрома (гипертензия, ожирение и дислипидемия) у матерей с ГСД были в 4 раза выше, а у матерей с СД1 — в 2,5 раза выше, чем у матерей с нормальными уровнями ГК.

Эти исследования дают серьёзные основания полагать, что гипергликемия во время беременности, будь она связана с СД1 или ГСД, вызывает метаболические изменения, которые благоприятствуют развитию ожирения и метаболического синдрома во взрослой жизни потомка.

2.4 Риски для матери

Предыдущая часть обзора концентрировалась на вопросах рисков для плода и последующего развития ребёнка, однако не следует упускать из внимания не менее важный аспект: риски матери, которые должны быть внимательно рассмотрены на этапах планирования и сопровождения беременности. Два больших проспективных исследования женщин с СД1 (исследование DCCT и исследование EURODIAB PCS) пришли к выводу, что беременность сама по себе не является фактором риска прогрессирования начальных стадий нефропатии, ретинопатии или нейропатии (это было установлено после исключения влияния таких факторов, как возраст беременной, стаж диабета, уровень ГГ).

Диабетическая ретинопатия у некоторых женщин ухудшается во время беременности, хотя если у женщины не было ретинопатии до беременности, развитие ретинопатии «с нуля» маловероятно. Вероятность ухудшения ретинопатии связана с продолжительностью диабета и качеством гликемического контроля.

Жёсткий гликемический контроль, положительно сказывающийся на развитии плода, тем не менее отрицательно сказывается на прогрессировании ретинопатии, и особенно сильно влияет на формирование т.н. мягких экссудатов (хлопковидные скопления «выпотевшей» жидкости в слое нервных волокон сетчатки). Степень выраженности ухудшения зависит от стартового состояния сетчатки и скорости нормализации гликемии после периодов хронической гипергликемии у пациентки. Исследование «Диабет в ранней беременности» показало, что у 140 женщин, не имевших пролиферативной ретинопатии на момент зачатия, прогресс ретинопатии произошёл у 20% пациенток с микроаневризмами или лёгкой непролиферативной ретинопатией и у 55% пациенток со средней и тяжёлой формами непролиферативной ретинопатии. Кроме того, у 10% не имевших ретинопатии ранее она была диагностирована во время и после беременности. Проллиферативная форма ретинопатии развилась у 6% пациенток с лёгкой и 29% пациенток со средней и тяжёлой формами непролиферативной ретинопатии.

Ухудшение течения ретинопатии связывается с влиянием закрытия ранее проходимых кровеносных сосудов сетчатки. Существуют гипотезы, что снижение ГК уменьшает объём плазмы, что влияет на проходимость этих сосудов. Повышенное АД, курение, гиперлипидемия и эпизоды гипогликемии также влияют на прогресс ретинопатии.

Эффективным средством лечения ретинопатии является лазерная терапия. Более жёсткий гликемический контроль создаёт много больше преимуществ для беременной, и они перевешивают умеренное и преходящее ухудшение ретинопатии, возникающее при этом. По завершении беременности лёгкие формы ретинопатии обычно подвергаются регрессу (исчезают), однако у некоторых женщин с более тяжёлыми формами диабетической ретинопатии может наблюдаться сохранение ретинопатии и даже ухудшение состояния. Поэтому важно в течение беременности и после её завершения обеспечивать наблюдение и лечение ретинопатии.

Диабетическая нефропатия — наличие диабетической нефропатии и её ускорение представляют серьёзную проблему как для плода, так и для матери. И микроальбуминурия, и явная нефропатия связаны с увеличением частоты преждевременных родов, прежде всего из-за преэклампсии. Гипертензия и преэклампсия могут также приводить к задержке развития плода и, в редких случаях, к смерти плода или матери.

Беременность не увеличивает рисков перехода на диализ или развития диабетической нефропатии, если этих состояний не было до зачатия. С другой стороны, влияние беременности на течение уже имеющейся нефропатии у матери не так понятно. Скорость клубочковой фильтрации, оцениваемая по клиренсу креатинина, уменьшается во время беременности у примерно трети пациенток с диабетической нефропатией. У трети пациенток не отмечается влияния беременности, протекающей без осложнений, на прогрессирование нефропатии. Эти соотношения наблюдаются независимо от степени контроля за гликемией.

У женщин с явной протеинурией до беременности выделение белка с мочой может очень сильно возрасти по мере течения беременности, такой же эффект наблюдается при всех протеинурических состояниях. После родов степень выделения белка с мочой в большинстве случаев уменьшается.

Беременность не связана с постоянным ухудшением почечной функции у большинства женщин-диабетиков при условии, что уровень артериального давления контролируется, а креатинин сыворотки крови не превышает 132 мкмоль/л.

Риск постоянного ухудшения почечной функции связан с концентрацией креатинина до наступления беременности. Опасность беременности у женщин с существенной почечной недостаточностью, существовавшей до беременности, показало исследование 11 пациенток с уровнем креатинина, превышающим 124 мкмоль/л в момент начала беременности. У 27% почечная функция не изменилась, временные ухудшения были отмечены у 27%, необратимые ухудшения почечной функции — у 45% из них. Другие исследования подтверждают эти значения.

Гипертензия и преэклампсия

Распространённость гипертензии и преэклампсии у беременных женщин с СД увеличивается, что связано с наличием гипертензии и сосудистых осложнений у пациенток до зачатия. В одном исследовании, например, частота случаев преэклампсии у женщин с СД составила 17% среди имевших сосудистые осложнения и 8% среди не имевших таких осложнений. В другом исследовании (460 женщин с СД) доля женщин с преэклампсией среди пациентов с СД классов В, С, D и RF по классификации П.Уайт (см. табл. 2, стр. 27) была 11%, 22%, 21% и 36% соответствен-

Классы	Определение
Класс A1	Гестационный сахарный диабет; компенсирован на диете
Класс A2	Гестационный сахарный диабет; инсулинотерапия
Класс B	Диабет до беременности; возник в возрасте ≥ 20 лет или продолжительностью < 10 лет
Класс C	Диабет до беременности; возник в возрасте 10–19 лет или длительностью 10–19 лет
Класс D	Диабет до беременности; возник в возрасте до 10 лет или длительностью более 20 лет
Класс F	Диабет до беременности; диабетическая нефропатия
Класс R	Диабет до беременности; пролиферативная ретинопатия
Класс RF	Диабет до беременности; ретинопатия и нефропатия
Класс H	Диабет до беременности; ИБС
Класс T	Диабет до беременности; трансплантация почки

Таблица 2: Классификация П.Уайт [6]

но. Инсулинорезистентность, судя по всему, увеличивает риски преэклампсии даже в отсутствие манифестного диабета. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации было тем более выражено, чем больше был стаж СД.

Имеются ограниченные свидетельства того, что плохой контроль за уровнем ГК увеличивает риск развития преэклампсии. Если последующие исследования подтвердят, что этот фактор развития преэклампсии является независимым, он будет одним из немногих модифицируемых факторов и ещё одной причиной для достижения и поддержания нормального уровня ГК во время беременности.

Сердечно-сосудистые заболевания

У женщин с СД повышен риск развития атеросклероза, что связано как с диабетом, так и с частым наличием других факторов риска. Женщины, больные ИБС, более часто имеют асимптомное течение ИБС, если у них также имеется СД. Беременность предъявляет повышенные требования к сердцу и атеросклеротическая болезнь сердца создаёт большие риски материнской смерти. Поэтому важно проводить тщательное исследование состояния сердца даже у молодых женщин с СД.

Заболевания щитовидной железы

Имеется хорошо изученная зависимость между СД и иммуноопосредованной дисфункцией ЩЖ. Каждый год от 5 до 10% женщин с СД1 обнаруживают у себя дисфункцию ЩЖ. Детальное обсуждение вопросов ведения беременности у пациенток с нарушениями функции ЩЖ выходит за рамки данного обзора.

Периферическая и автономная нейропатия

Беременность предположительно не влияет на течение соматической или автономной нейропатии. Однако женщины с автономной или периферической нейро-

пацией более подвержены риску развития осложнений беременности, в частности неукротимой рвоты беременных (из-за наличия гастропареза), снижения чувствительности к гипогликемии, ортостатических коллапсов, задержки мочи, карпального туннельного синдрома. Кроме того, у женщин с диабетической нефропатией сердечно-сосудистая адаптация во время беременности (например, нормальное физиологическое увеличение сердечного выброса и объёма крови) может происходить с нарушениями.

Подверженность инфекции мочевых путей

У женщин с СД вероятность развития инфекции мочевых путей в 3–5 раз выше, чем у недиабетиков, это особенно выражено у пациенток с плохим гликемическим контролем или нарушениями в работе органов-мишеней. Течение этих заболеваний у диабетиков также более тяжёлое.

Глава 3

Скрининг и диагностика сахарного диабета во время беременности

Беременность характеризуется повышенной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией и потому может провоцировать некоторых женщин на развитие нарушений метаболизма углеводов и сахарного диабета. Причины инсулинорезистентности лежат в повышенной продукции контринсулярных гормонов плацентой, среди них можно назвать гормон роста, кортиколиберин, плацентарный лактоген и прогестерон. Кроме того, повышенное депонирование жировой ткани у беременной, снижение физической активности и увеличение потребления калорий также вносят свой вклад в эти процессы. Все эти эндокринологические и метаболические изменения в организме беременной направлены на обширное обеспечение плода питательными веществами и энергией. Гестационный диабет проявляется тогда, когда поджелудочная железа оказывается неспособной преодолеть повышенную инсулинорезистентность, сформированную за счёт этих изменений.

3.1 Новая терминология и новые диагностические критерии

Термин «гестационный» использовался для описания женщины, у которой развивается или впервые обнаруживается нарушенная глюкозотолерантность во время беременности. АCOG и в настоящее время продолжает использовать эту терминологию.

Однако в 2010 году Международная ассоциация групп изучения диабета и беременности (*The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG*), которая поставила перед собой задачу сформулировать международно признаваемый консенсус, и в которую входят ведущие акушерские и диабетологические организации, рекомендовала изменить терминологию. Эти рекомендации были основаны на результатах завершившегося в 2008 году исследования HAPO

(*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*), включавшего более 23 тысяч беременных.

По новой системе¹ сахарный диабет, диагностированный во время беременности, может быть явным (манифестным) или гестационным. В январе 2011 года эта рекомендация была принята в США ADA. В течение года новые рекомендации были также приняты в целом ряде ведущих индустриально-развитых стран. Осенью 2012 года новые рекомендации были приняты и в России путём включения их в Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [7].

Явный (манифестный) диабет

Диагноз «явный диабет» ставится женщинам, у которых во время их первого родового визита был обнаружен любой из нижеперечисленных диагностических критериев:

- Плазма глюкозы натощак равна или превышает 7,0 ммоль/л
- Уровень гликированного гемоглобина, определённого стандартизованным тестом, равен 6,5% или выше
- Случайное разовое измерение глюкозы плазмы равно или превышает 11,1 ммоль/л, что позже подтверждается анализом ГК натощак или анализом уровня ГГ

Эти критерии были установлены на таком уровне, потому что они связаны с развитием сосудистых осложнений, таких как ретинопатия и ИБС. Также основанием для изменений послужило увеличение частоты случаев явного, но недиагностированного ранее диабета 2 типа у молодых женщин, что связано с распространением ожирения и недостаточным проведением тестирования в этой возрастной группе.

В дополнение к этому, около 10% женщин, ранее классифицированных как имеющие ГСД, имели повышенный уровень ICA антител, что означает, что у них может иметься латентная форма СД1. Риск развития СД1 у них неизвестен, но наличие специфических аллелей HLA DR3 или HLA DR4 и присутствие повышенного титра ICA говорят о возможности развития СД1 после родов. Проявление ГСД у худой беременной, необходимость применения инсулина при ГСД, диабетический кетоацидоз во время беременности и послеродовая гипергликемия

¹В настоящее время возникло некоторое недопонимание относительно новых норм, регламентирующих постановку диагноза «Гестационный сахарный диабет». Многие продолжают ориентироваться на старые, менее жёсткие критерии постановки этого диагноза. Даже некоторые врачи говорят пациенткам: «Вы не беспокойтесь, я вам поставлю диагноз ГСД, но вы на него внимания не обращайте, это просто у нас тут новые нормы приняли». С мест идут сообщения о том, что массово увеличился поток диагнозов ГСД у беременных. И пациентки, и некоторые врачи чувствуют себя растерянными и не знают, как адекватно реагировать на этот диагноз, предпринимать ли какие-то меры, как новое состояние скажется на результате беременности и последующей жизни матери и ребёнка. К сожалению, при занижении значимости новых диагностических критериев полностью игнорируются рациональные основания для их изменения. А ведь эти критерии были изменены не «просто так», за новыми нормами лежат годы кропотливого труда исследователей, направленного на уменьшение рисков развития осложнений беременности у населения. Поэтому очень важно детально рассмотреть причины и следствия изменений, а также разобраться с тем, что же делать женщинам, которым, как снег на голову, свалился столь пугающий новичка диагноз.

также являются признаками, говорящими о возможном наличии у пациентки нераспознанного СД1.

Раннее обнаружение манифестного диабета при беременности является важным, потому что у таких пациенток повышены риски развития разнообразных осложнений беременности, детально рассмотренных в предыдущих частях обзора.

Гестационный диабет

Диагноз «гестационный СД» ставится женщинам, удовлетворяющим любому из следующих критериев:

- Глюкоза плазмы крови натощак равна или превышает 5,1 ммоль/л, но менее 7,0 ммоль/л на любом сроке беременности (обнаружение уровня выше 7,0 ммоль/л говорит о явном диабете)
- С 24 по 28 неделю гестации: 75-граммовый двухчасовой пероральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) показал хотя бы один из следующих ненормальных результатов:
 - Глюкоза плазмы крови натощак больше или равна 5,1 ммоль/л, но меньше 7,0 ммоль/л
 - Глюкоза плазмы крови через час после стандартизированной нагрузки глюкозой больше или равна 10,0 ммоль/л
 - Глюкоза плазмы крови через два часа после стандартизированной нагрузки глюкозой больше или равна 8,5 ммоль/л

Эти нормы отсечения были установлены на таком уровне, при котором отношение шансов веса ребёнка, уровня его пуловинного С-пептида и доли жировой ткани превысить 90-й перцентиль были выше 1,75. В исследовании НАРО было показано, что при этих отклонениях начинают проявляться риски осложнений беременности как для матери, так и для ребёнка.

3.2 Значение диабета для беременности

Наличие СД при беременности связано с разнообразными осложнениями её протекания. Важно отметить, что риски развития осложнений растут с того момента, как тощаковый уровень глюкозы плазмы крови превышает 4,2 ммоль/л и их увеличение прямо пропорционально росту этого уровня. Для часового и двухчасового замера ОГТТ точного порогового значения, после которого риски начинают увеличиваться, не определено. Среди возможных осложнений нужно отметить следующие:

- Преэклампсия
- Многоводие
- Макросомия плода
- Органомегалия плода (гепатомегалия, кардиомегалия)

- Родовая травма
- Необходимость оперативных родов (родов с хирургической помощью)
- Перинатальная смертность
- Проблемы дыхания и метаболические осложнения у новорождённого (гипогликемия, гипербилирубинемия, гипокальцемиа, эритремия)

Более подробно эти осложнения рассмотрены в других главах обзора.

Если во время органогенеза у матери присутствует гипергликемия в результате явного (также иногда называемого прегестационным) сахарного диабета, риски выкидыша и врождённых пороков развития возрастают. В долгосрочном плане также имеются последствия для ребёнка: развитие ожирения и диабета в детстве, нарушения мелкой и крупной моторики, повышенная частота расстройств внимания и гиперактивности.

У матери с ГСД имеется 10% вероятность заболевания явным диабетом сразу после завершения беременности. Этот риск различён для разных диагностических критериев и разных национальностей. Вероятность заболеть явным СД в течение 20 лет после беременности составляет у матерей с ГСД примерно 40%. Этот риск также сильно зависит от географических, этнических различий, ИМТ и других риск-факторов.

Преимущества своевременной диагностики и лечения

Своевременная идентификация женщин с СД важна для уменьшения рисков развития осложнений беременности у матери и плода, и особенно риска развития макросомии. Это было убедительно доказано в двойном слепом клиническом исследовании 1000 женщин с лёгкой формой ГСД, которые случайным образом были распределены в две группы, причём ни врачи, ни пациенты не знали результатов тестирования на ГСД на момент проведения исследования. Контрольная группа получала обычное акушерское наблюдение, а экспериментальная — соответствующую терапию. Дети матерей из экспериментальной группы показали значительное уменьшение частоты перинатальных осложнений (примерно в 4 раза), частота макросомии была снижена в 2 раза.

3.3 Риск-факторы диабета во время беременности

Беременная женщина с любым из ниже перечисленных состояний имеет повышенный риск развития гестационного СД:

- Семейная история диабета, особенно у родственников первой степени родства
- Вес до беременности, превышающий больше чем на 10% идеальный вес (см. табл. 3, стр. 43)) или ИМТ, превышающий 30 кг/м², или значительный набор веса в ранней молодости и между беременностями
- Возраст больше 25 лет

- Предыдущее рождение ребёнка весом более 4100 г
- Нарушения толерантности к глюкозе в анамнезе
- Принадлежность к этническим группам с повышенным риском заболевания СД2 (латиноамериканцы, негры, индейцы, азиаты с юга Азии или Дальнего Востока, коренные жители тихоокеанских островов). В большинстве других этнических групп заболеваемость составляет примерно 2%, но очень быстро растёт.
- Смерть ребёнка по неизвестной причине во время предыдущих родов или рождение ребёнка с аномалиями развития
- Вес самой матери при рождении больше 4100 г или меньше 2700 г
- Глюкозурия, обнаруженная при первом визите к акушеру в связи с планируемыми родами
- Синдром поликистозного яичника (СПКЯ)
- Получаемые в настоящее время глюкокортикоиды
- Эссенциальная гипертензия или гипертензия беременных

Избыточный набор веса с начала до середины беременности также оказался связан с наличием нарушений толерантности к глюкозе и повышенной частоте диагностики ГСД. Более детально этот вопрос рассмотрен в следующих частях обзора.

3.4 Предотвращение гестационного СД

У женщин с ожирением достоверно показано сокращение риска развития ГСД в случае снижения веса до беременности. Женщины, регулярно занимавшиеся физической активностью до и во время ранних стадий беременности имеют более низкие риски развития ГСД. Исследования показали, что активно занимающиеся до беременности женщины снижали риск примерно в 2 раза по сравнению с теми, кто не имел повышенной физической активности. Физическая активность на ранних стадиях беременности также обладала защитным эффектом. В связи с этим женщинам до беременности и на её ранних стадиях рекомендуется физическая активность (энергичная ходьба, подъём по лестнице, другие физические упражнения).

3.5 Распространённость

Распространённость диабета у беременных различается в зависимости от страны и этнической принадлежности пациентки. В США распространённость ГСД у негритянского, латиноамериканского, индейского и азиатского населения выше, чем у белых женщин. Распространённость также зависит от метода тестирования и применяемых диагностических критериев. Она увеличивается год от года, что

связано с увеличением среднего возраста матерей и их веса. При использовании новых критериев IADPSG по обнаружению явного и гестационного диабета распространённость достигает 18%. Хотя этот уровень кажется очень высоким, нужно понимать, что он возникает из-за стремления снизить риск развития диабета (по недавним оценкам в США он достигает 10%) и преддиабета (26%) у взрослого населения США старше 20 лет.

3.6 Скрининг или диагностическое тестирование?

Целью скрининга является нахождение бессимптомных пациентов, имеющих высокую вероятность развития заболевания. Скрининг обычно проводится в два этапа: идентификация пациентов с повышенным риском и диагностическое тестирование, которое является однозначным доказательством наличия болезни, но обычно связано с более сложными или более дорогими процедурами, чем скрининг. Таким образом можно проводить тестирование только у высокорисковых пациентов, а для низкорисковых ограничиваться базовым скринингом. Альтернативой может быть одноэтапный процесс, в котором всем пациентам проводится диагностическое тестирование.

Двухэтапный процесс широко используется для идентификации беременных с СД в США, и он рекомендован к применению ACOG.

Одноэтапный процесс был предложен IADPSG и одобрен ADA, однако не принят ACOG. В этом процессе используется более практичное диагностическое тестирование: 75-граммовый двухчасовой ОГТТ. Этот тест требует только однократного обнаружения повышенного уровня ГК для постановки диагноза, в отличие от ранее применявшегося теста, требовавшего такого повышения дважды.

Кому делать скрининг?

Универсальный скрининг (проведение тестирования всех пациентов подряд, а не только высокорисковых) представляется оптимальным подходом, так как у 90% беременных имеется один или несколько риск-факторов развития нарушений толерантности к глюкозе во время беременности. Американская организация профилактической медицины (*The US Preventive Services Task Force, USPSTF*) и её канадский аналог (*The Canadian Task Force on Preventive Health Care, CTFPHC*) полагают, что нет достаточных оснований для рекомендации проводить универсальный скрининг на ГСД или воздерживаться от него. Однако эта позиция была сформирована до получения результатов второго крупнейшего РКИ, показывающего преимущества диагностики и лечения лёгких форм ГСД.

В настоящее время организации здравоохранения всего мира проводят переоценку своих критериев скрининга и диагностики диабета у беременных, приводя их в соответствие с рекомендациями IADPSG.

Когда проводить скрининг?

Универсальный скрининг традиционно проводится на 24–28 неделе беременности. Скрининг должен быть осуществлён так быстро, как это возможно, если

имеются серьёзные основания полагать, что у беременной есть недиагностированный СД2 (то есть имеется ожирение, ГСД в анамнезе, глюкозурия или наличие родственников с диабетом). В частности, у женщины с ГСД при предыдущих беременностях риск повторного его проявления составляет 33–50%, и определённая часть этих повторных случаев представляет собой нераспознанный СД2. Раннее проведение скрининга или диагностического тестирования соответствует рекомендациям IADPSG и новым терминологическим установкам.

Как проводить скрининг?

Международный стандарт для скрининга на ГСД не сформирован. В США текущий подход — проводить скрининг в два этапа, на первом делать тест с провокацией глюкозой, а на втором — диагностическое тестирование для тех, кто не достиг нормы по результатам первого теста.

Двухэтапный подход

На первом этапе проводится скрининговый тест с 50 г глюкозы². Пациентке даётся 50 г глюкозы независимо от времени, когда она последний раз ела, и через час измеряется уровень глюкозы плазмы (в связи с чем этот тест иногда называют «часовой ОГТТ»). Величина, равная или большая в первом варианте теста 7,8 ммоль/л, а во втором варианте теста 7,2 ммоль/л считается ненормальной. Мы используем второй вариант теста. Этот и все другие скрининговые и диагностические тесты должны проводиться только на плазме венозной крови с использованием сертифицированного и поверенного лабораторного оборудования.

Первоначально использовавшийся уровень отсечения 7,8 ммоль/л оказался спорным, он активно применялся в те времена, когда для не прошедших этот тест проводился трёхчасовой ОГТТ. Исследования показали, что при использовании альтернативного уровня отсечения 7,2 ммоль/л чувствительность этого теста улучшается. При использовании уровня отсечения в 7,2 ммоль/л тест определяет 20–25% всех беременных как имеющих нарушения, и выявляет 90% пациенток с ГСД. При использовании уровня 7,8 ммоль/л нарушения определяются у 14–18% беременных, чем выявляется 80% пациенток с ГСД. Основываясь на этих результатах, ACOG разрешил использование обеих уровней отсечения по усмотрению врача. Для окончательного подтверждения диагноза отобранные первым тестом пациентки проходят 100-граммовый трёхчасовой ОГТТ.

Одноэтапный подход

IADPSG при разработке рекомендаций полагала, что решение, проводить ли скрининг или диагностический тест, должно основываться на текущей ситуации с нарушениями метаболизма глюкозы у популяции данной страны. С учётом значительного роста заболеваемости СД2 в США, применение универсального теста при обследовании пациентки во время её первого визита в ЖК было признано желательным и обоснованным.

²Данный вариант теста не применяется в России и не входит в одобренный национальным консенсусом инструментарий диагностики у беременных.

Мы предлагаем проводить универсальное тестирование при первичном обращении путём проведения анализа на ГГ, так как с большой вероятностью женщина будет приходить на эту встречу не натощак. Использование ГГ ещё не нашло доказательного подтверждения в ходе РКИ³. Оно было одобрено ADA, но отвергнуто ACOG. ACOG отметил, что по оценкам исследователей до 18% беременных будут диагностироваться как имеющие ГСД. Специалисты ACOG посчитали, что одноэтапный подход увеличит расходы национального здравоохранения при том, что пока нет свидетельств, что подход IADPSG и их новые критерии приводят к улучшению прогноза для матери или ребёнка.

Выше уже приводились (см. стр. 29) диагностические критерии, применяемые для постановки диагноза «Явный СД» или «Гестационный СД» при использовании одноэтапного подхода.

На 24–28 неделе все пациентки, которым не был выставлен диагноз явного или гестационного СД при первичном исследовании, должны пройти 75-граммовый двухчасовой ОГТТ.

3.7 Оральный глюкозотолерантный тест

Оральный глюкозотолерантный тест является довольно неточным инструментом и обладает плохой воспроизводимостью. Одно исследование изучило результаты проведения двух ОГТТ подряд с интервалом в 1–2 недели у одних и тех же пациенток, не прошедших перед этим теста с провокацией 50 г глюкозы (первый этап скрининга в американской системе). Из 64 испытуемых у 18 результат был нормально/нормально, у 11 — нормально/ненормально, у 3 — ненормально/нормально и у 2 — ненормально/ненормально. Таким образом, воспроизводимость теста была отмечена только у 50 из 64 испытуемых, то есть в 78% случаев. Тем не менее, этот тест представляет собой практичный инструмент диагностики ГСД. От проведения ОГТТ можно отказаться у женщин, для которых было зарегистрировано однократное превышение уровня глюкозы в случайно взятом образце в 11,1 ммоль/л, так как вероятность непрохождения ОГТТ у таких женщин заранее очевидна.

100-граммовый трёхчасовой тест ОГТТ

Является наиболее широко используемым в США средством диагностики нарушений метаболизма глюкозы при беременности и рекомендуется ACOG. Для отнесения результатов теста к ненормальным нужно дважды зарегистрировать нарушение границы отсечения в разных временных точках. В течение 3 дней перед тестом рекомендуется достаточная нагрузка углеводами, если пациент в обычной жизни ограничивает употребление углеводов⁴.

³В России использование ГГ не всегда является надёжным инструментом диагностики, так как пока лаборатории не разработали единого стандартизованного подхода к проведению этого анализа.

⁴Более подробно диагностические критерии для этого теста мы не рассматриваем из-за того, что он не применяется в России.

75-граммовый двухчасовой тест ОГТТ

Такой вариант теста рекомендован IADPSG и является более удобным, легче переносится пациентами, является более чувствительным для определения тех беременностей, которые имеют повышенные риски осложнений. Повышенная чувствительность связана с использованием только одной ненормальной точки для диагноза и с некоторым снижением уровня в точках отсечения. Эти выводы подтверждаются результатами исследования HAPO, в котором изучались исходы беременности у 23 тысяч пациенток, проходивших 75-граммовый тест. На основании этого исследования IADPSG установила отрезные точки теста⁵. Исследование HAPO показало, что у женщин, превысивших хотя бы одну из отрезных точек, частота рождения крупных детей или преэклампсии была повышена в два раза. У них также наблюдалось 45% повышение частоты преждевременных родов и необходимости КС. Применение чуть менее жёстких отрезных критериев приводило к выведению из-под контроля врачей большого количества женщин с осложнениями беременности.

В настоящее время исследования в этом направлении продолжают, и уже 2 крупных РКИ показали, что идентификация и лечение даже самых лёгких форм ГСД значительно улучшает прогнозы беременности.

Что делать тем, кто не переносит ОГТТ?

Высококонцентрированный гиперосмолярный раствор глюкозы может вызывать раздражение желудка, задержку эвакуации содержимого желудка, нарушение осмолярного баланса ЖКТ, в свою очередь ведущее к тошноте и рвоте. В связи с этим были разработаны разные альтернативы ОГТТ, обладающие лучшей переносимостью. Однако все эти альтернативы имеют меньшую чувствительность и не проходили оценку в масштабных клинических исследованиях. Обычно такие альтернативы включают использование конфет, навески пищи, коммерческих безалкогольных напитков вместо стандартной навески глюкозы. Ни один из этих способов не одобрялся ADA или ACOG⁶.

Серия замеров глюкозы

Периодическое измерение глюкозы натощак и через два часа после еды, принятое в случайные дни, является возможным вариантом для скрининга женщин, имеющих повышенный риск ГСД и неспособных пройти классический ОГТТ. Этот способ также применяется у женщин, которые испытывают демпинг-синдром после проведённых бариатрических или иных операций на желудке, так как такие пациентки не могут переносить употребления гиперосмолярного раствора глюкозы.

⁵Подробно протокол 75-граммового двухчасового теста рассмотрен в приложении на стр. 116. Обратите внимание, что для диагностики ГСД необходимо использовать специальные критерии, они перечислены в конце протокола.

⁶В России из-за организационных и финансовых проблем довольно часто для проведения ОГТТ предлагают использовать плотный завтрак или сладкий чай. Этот способ не обеспечивает корректного проведения анализа и использоваться не должен.

Внутривенный ГТТ

Другим вариантом для пациентов, не переносящих ОГТТ, является внутривенный ГТТ. Хотя этот метод не стандартизован и не нашёл широкого применения, мы считаем его удобным для пациентов с низкой переносимостью ОГТТ. Тестовая навеска 25 г глюкозы быстро вводится внутривенно. Уровень глюкозы в плазме измеряется до начала, через 10 минут после введения и через 60 минут после введения. Значение глюкозы через 10 минут делится на значение через 60 минут и полученное частное Q , описывающее скорость выведения глюкозы из циркуляции, используется для диагностики. Недиабетики выводят глюкозу быстрее, чем диабетики. Пересчёт Q в коэффициент k , представляющий степень наклона прямой вывода глюкозы, производится по специальной таблице [4]. Границы нормы для k установлены в 1,37 для первого триместра, 1,18 для второго и 1,13 для третьего. Несмотря на отсутствие РКИ, исследовавших этот метод, он всё же удобен в практической работе с пациентами с низкой переносимостью ОГТТ.

Анализ ГГ

Существует большое перекрытие в значениях ГГ у женщин с нормальной, погранично-нормальной и слабо повышенной толерантностью к глюкозе. Поэтому использование ГГ для определения слабой степени нарушений глюкозотолерантности неприменимо. Обнаружение ГГ выше 6,5% свидетельствует о вероятном наличии СД2 и является одним из критериев явного диабета в редакции IADPSG, принятых ADA. Однако уровни ГГ ниже этой границы не являются свидетельством отсутствия диабета. На самом деле, данные исследований показывают, что ГГ на уровне 5,3% и выше могут указывать на повышенные риски рождения крупного для своего гестационного возраста плода.

Глава 4

Прегестационный сахарный диабет

Как мы уже говорили выше, диабет у беременных может быть прегестационным (диабет 1 или 2 типа, диагностированный до наступления беременности) или гестационным (обнаруженным во время беременности, тип этого диабета во время беременности и до завершения послеродового периода не определяется). К гестационному диабету относится 88% случаев диабета у беременных, к СД2 — 8%, к СД1 — оставшиеся 4%. В последнее время увеличивается частота случаев ГСД и СД2 у беременных, что в какой-то степени объясняется увеличивающейся распространённостью ожирения.

Медицинский подход к ведению прегестационного диабета у беременных строится на основе частого измерения уровня глюкозы крови, введения корректировок в диету и дозы инсулина для достижения нормального уровня ГК. Нормальный уровень ГК важен, поскольку, как мы уже обсуждали, он существенно снижает вероятность осложнений беременности. В идеальном случае нормогликемия должна быть достигнута ещё до зачатия и должна сохраняться как минимум до завершения послеродового периода. Поскольку интенсивная инсулинотерапия в настоящее время является стандартом ведения больных диабетом, достижение нормогликемии не должно представлять сложной проблемы для будущей беременной.

4.1 Оценка состояния гликемического контроля

Гликированный гемоглобин

Содержание в крови гликированного гемоглобина HbA1C представляет инструмент для оценки состояния долгосрочного гликемического контроля больного, так как отражает содержание глюкозы в крови за некоторый предшествующий период (примерно 8–12 недель). У беременных этот период короче, чем у небеременных, из-за сокращения средней продолжительности жизни эритроцитов, что объясня-

ется их увеличенным производством во время беременности¹. Для большинства женщин на время беременности приемлем месячный интервал между измерениями ГГ. Целью гликемического контроля является достижение нормального уровня ГГ, или хотя бы близкого к нему, без сопутствующих гипогликемий. Эта рекомендация основана на том, что, как установлено исследованиями, уровень ГГ, превышающий нормальный не более чем на 1%, не вызывает увеличения частоты врождённых пороков и самопроизвольных аборт по сравнению со здоровыми беременными. Кроме того, неоптимальные уровни ГГ (превышающие 6,1%) во время беременности, и особенно в 3 триместре, были связаны с существенным увеличением риска преэклампсии. Однако при столь жёстком гликемическом контроле увеличивается вероятность гипогликемий, и исследований, качественно изучивших соотношение рисков и выгод такого подхода, пока не было проведено.

Мониторинг уровня глюкозы крови

Для беременных женщин с СД1 и СД2 рекомендуется частое измерение глюкозы крови с целью предотвращения гипер- и гипогликемий. Частое измерение ГК также улучшает прогнозы для новорождённого. В исследовании, изучавшем различия частого ручного контроля ГК (не менее 7 раз в день) и аппаратного мониторинга глюкозы у женщин с СД в интервале с 8 по 32 неделю беременности, было показано, что использование мониторинга улучшало гликемический контроль в 3 триместре и уменьшало вес ребёнка при рождении. Также в группе больных, использовавших мониторинг, были достигнуты более хорошие показатели ГГ в период с 28 по 36 неделю, меньший вес при рождении (средний вес 3340 г в группе с мониторингом и 3630 г в группе с ручным контролем), меньшее количество случаев макросомии (35% и 60% соответственно). Однако в группе с мониторингом было отмечено большее количество новорождённых с малым для своего гестационного возраста весом. Результаты этих исследований требуют дальнейшего уточнения: необходимо доказать, что снижение ГГ в 3 триместре снижает количество макросомий.

Мы рекомендуем беременным с СД проводить замеры ГК до и через час после начала еды, перед сном, и периодически в ночное время в случаях, когда есть основания подозревать ночную гипергликемию. Во время беременности откаты после гипогликемий проявляются более выражено, поэтому при повышении уровня ГК утром необходимо проверять, не было ли гипогликемий в ночное время.

Пиковое значение ГК после еды обычно достигается на 60–90 минуте после еды.

Кетоны в моче

Мы предлагаем измерять уровень кетонов моче у женщин с СД1 при протекании какого-либо острого заболевания или в случае подъёма ГК выше 11,1 ммоль/л. При таких состояниях часто наблюдается кетоацидоз — состояние, связанное

¹По разным оценкам, ГГ у беременных отражает состояние гликемии за последние 4–8 недель. Также, по некоторым данным (см. [1]), из-за сокращённого периода жизни эритроцитов у беременных результаты ГГ могут быть немного заниженными.

с очень высокой смертностью плода. Содержание кетоновых тел в крови также отрицательно сказывается на развитии ребёнка.

Женщины с умеренной и выраженной кетонурией на фоне гипергликемии должны немедленно обращаться к своему врачу для коррекции доз инсулина. В идеале женщина сама должна уметь корректировать потребные дозы инсулина для быстрого и адекватного реагирования на кетонурию.

В отсутствие гипергликемии кетонурия является катаболическим² процессом, который вполне может произойти у любого человека, получающего недостаточное количество калорий. В таких условиях обычно наблюдается только кетонурия, а накопления кетонов в крови (кетонемии) не происходит. Изменения в количестве калорий и их распределении по основным питательным веществам (БЖУ) должны производиться в данном случае с учётом фактического набора веса беременной женщиной.

4.2 Цели гликемического контроля

Целевой уровень глюкозы крови

Американский конгресс акушеров и гинекологов (*The American Congress of Obstetricians and Gynecologists, ACOG*) и Американская диабетическая ассоциация (*The American Diabetes Association, ADA*) устанавливают следующие нормы для уровня глюкозы в капиллярной крови (значения по цельной крови) для беременных с прегестационным СД³:

1. ACOG:

- Глюкоза капиллярной крови натощак не более 5,3 ммоль/л
- Глюкоза капиллярной крови перед едой не более 5,6 ммоль/л
- Глюкоза капиллярной крови через час после еды не более 7,8 ммоль/л
- Глюкоза капиллярной крови через 2 часа после еды не более 6,7 ммоль/л
- Средний уровень глюкозы капиллярной крови не более 5,6 ммоль/л и гликированный гемоглобин не более 6%⁴
- В течение ночи уровни глюкозы не должны опускаться ниже 3,3 ммоль/л.

2. ADA:

- Глюкоза крови перед едой, перед сном и в течение ночи должна быть в интервале 3,3 — 5,5 ммоль/л
- Пиковое значение после еды — в интервале 5,6 — 7,2 ммоль/л
- Уровень ГГ менее 6%.

²Связанным с распадом питательных веществ на более простые соединения.

³ Для гестационного диабета целевые значения ГК отличаются, и будут освещены далее в обзоре.

⁴ Эти два значения не стыкуются между собой, и норма для уровня средней капиллярной крови установлена ниже, чем ожидалось бы при таком уровне ГГ — 5,6 ммоль/л вместо 6,3 ммоль/л. Возможно, здесь есть какая-то техническая ошибка, но именно эти граничные численные значения приведены в оригинальной статье ACOG.

Целевой гликированный гемоглобин

Как уже говорилось, целевым ГГ является значение 6,2%, если его удаётся безопасно достичь. Такой целевой ГГ минимизирует риски самопроизвольного аборта, врождённых аномалий развития, преэклампсии и рождения крупного для своего гестационного возраста ребёнка.

4.3 Вред избыточно строгого гликемического контроля

На сегодняшний день не найдено убедительных доказательств большей пользы очень строгого гликемического контроля по сравнению с умеренно строгим контролем. У слишком строгого удерживания ГК около нормы есть два потенциальных риска: гипогликемия и ухудшение течения диабетической ретинопатии. Эти риски можно уменьшить за счёт тщательного мониторинга уровня ГК и соответствующего обучения пациентки.

Пороговым значением, считающимся гипогликемическим у небеременных диабетиков, является величина 3,5 ммоль/л. Определение порога на этом уровне призвано избежать избыточного отнесения к гипогликемиям состояний с низкой ГК у асимптоматических больных, не имеющих внешних признаков гипогликемии. Необходимо заметить, что тощаковый уровень ГК у беременных женщин ниже, чем у небеременных. Поскольку избыточное устрожение гликемического контроля весьма вероятно приведёт к появлению сильных гипогликемий, а сам по себе избыточно строгий контроль не имеет пока доказанных преимуществ перед умеренно строгим, необходимо соблюдать большую осторожность в стремлении нормализовать ГК до нижних возможных пределов.

Хотя поддержание ГК в нормальном диапазоне положительно сказывается на течении ретинопатии, резкий переход к нормогликемии может вызвать скачкообразное ухудшение её течения и заметное образование мягких экссудатов как у беременных, так и у небеременных диабетиков. Выраженность такого ухудшения при беременности зависит от стартового состояния ретинопатии и величины хронической гипергликемии.

Избыточно строгий контроль гликемии может повлиять на развитие плода и поэтому не должен практиковаться. Это было подтверждено исследованием, в котором частота рождения детей с малым для своего гестационного возраста размером была у пациенток с очень строгим контролем ГК в два раза больше, чем у пациенток с умеренно строгим контролем. Напоминаем также, что гипогликемия не считается в настоящее время тератогенным фактором, то есть она не способствует развитию пороков и уродств у плода.

4.4 Режим питания

Оптимальный пищевой режим строится на основе потребления необходимого количества калорий, содержания определённой доли углеводов в рационе и корректного распределения приёмов пищи в течение дня. Целями лечебного питания

Рост в см	Мужчины		Женщины	
	Вес, кг, диапазон	Ср. вес, кг	Вес, кг, диапазон	Ср. вес, кг
142,5			40,8 – 53,5	45,4
145			41,7 – 54,9	46,7
147,5			43,1 – 56,2	48,1
150			44,5 – 57,6	49,4
152,5	47,6 – 60,8	53,1	45,8 – 59,0	50,8
155	49,0 – 62,1	54,4	47,2 – 60,8	52,6
157,5	50,3 – 64,0	55,8	48,5 – 62,6	54,4
160	51,7 – 65,8	57,2	49,9 – 64,4	56,2
162,5	53,1 – 67,6	58,6	51,7 – 66,2	58,1
165	54,9 – 69,9	60,3	53,5 – 68,0	59,9
167,5	56,7 – 72,1	62,6	55,3 – 69,9	61,7
170	58,5 – 73,9	64,4	57,2 – 72,1	63,5
172,5	60,3 – 75,7	66,2	59,0 – 74,4	65,3
175	62,1 – 78,0	68,1	60,8 – 76,7	67,1
177,5	64,0 – 80,3	70,3		
180	65,8 – 82,6	72,1		
182,5	67,6 – 84,8	74,4		
185	69,4 – 87,1	76,7		
187,5	71,2 – 89,4	78,9		

Таблица 3: Идеальный вес для людей старше 25 лет [3]

являются достижение нормогликемии, предотвращение кетоза, обеспечение адекватного набора веса и создание благоприятных условий для развития плода.

Ниже мы рассмотрим только специфические для беременной пациентки с СД требования к режиму питания, и не будем затрагивать общие вопросы режима питания диабетиков или беременных без диабета.

Потребность в калориях

Потребность в калориях во время беременности возрастает примерно на 300 ккал по сравнению с базовой потребностью небеременной женщины. Эта потребность подлежит корректировке на основании представления об идеальном весе пациентки (см. табл. 3, стр. 43).

Мы обычно предлагаем следующие ориентиры для расчёта рациона пациентки:

- От 30 до 35 ккал на кг текущего веса в сутки для беременных женщин с ИМТ от 22 до 27.
- 24 ккал/кг текущего веса в сутки для беременных с избытком веса (ИМТ от 27 до 29)

- От 12 до 15 ккал/кг текущего веса в сутки для беременных с ожирением (ИМТ больше 30).
- 30–40 ккал/кг текущего веса в сутки для беременных с недостатком веса (ИМТ меньше 22).

Необходимо избегать избыточного набора веса, так как он, как и гипергликемия, способствует развитию макросомии плода и следовательно нежелателен для беременной и будущего ребёнка.

Ожирение у матери может вызвать избыточный набор веса у плода даже в отсутствие СД и часто ухудшает состояние сниженной при диабете толерантности к глюкозе. Для питания таких пациенток применяются диеты с пониженным содержанием калорий в соответствии с указаниями выше.

Мы рекомендуем ограничивать приём углеводов, отводя им примерно 33–40% суточной калорийности. Оставшиеся калории делятся между белком (примерно 20% калорийности) и жиром (примерно 40% калорийности, причём с упором на ненасыщенные жиры). Постпрандиальный (после еды) пик ГК непосредственно определяется содержанием углеводов в еде. Он может быть смягчён за счёт некоторого ограничения в количестве и составе потребляемых с едой углеводов. При больших постпрандиальных пиках можно заменять часть простых углеводов (сахаров) на сложные (крахмалистые вещества, преимущественно в составе овощей).

Не содержащие калорий подсластители⁵, такие как аспартам, могут умеренно использоваться при беременности.

Распределение калорий

Существует определённый разбой мнений по поводу того, как оптимально распределять калорий в суточном питании. Большинство предложений построено на трёхразовом приёме пищи с тремя дополнительными перекусами; последние у женщин с избытком веса или ожирением часто бывают исключены.

- Завтрак — должен быть небольшим (примерно 10% от суточного потребления калорий) для того, чтобы было проще удерживать нормальные уровни ГК после завтрака. Поскольку инсулинорезистентность утром проявляется наиболее сильно, рекомендуется ограничивать потребление углеводов на завтрак.
- Обед — 30% от суточного калоража
- Ужин — 30% от суточного калоража
- Перекусы — оставшееся количество калорий (примерно 30% от суточного количества) равномерно распределяются по перекусам.

Рекомендуется употребление добавок, содержащих 50 мг элементарного железа и от 400 до 800 мкг фолиевой кислоты.

⁵Федеральная администрация США по пищевым и лекарственным продуктам FDA в настоящее время разрешает использовать при беременности ацесульфам калия, аспартам, неотам, сукралозу и ребаудиозид А (стевию). Использование сахарина и цикламата при беременности запрещено.

4.5 Лекарственная терапия

Инсулиноterapia с несколькими инъекциями в течение суток

Необходимая для беременности степень гликемического контроля может быть обеспечена только с применением режима инсулинотерапии с несколькими инъекциями в течение суток (MDI). Эффективное использование инсулина подразумевает понимание основных факторов, влияющих на достижение компенсации: выбор препарата инсулина, размер депо, создаваемого в подкожно-жировой клетчатке, техника инъекции, выбор места для инъекции, скорость тока крови в месте инъекции. Ниже мы рассмотрим некоторые вопросы, относящиеся к инсулинотерапии у беременных.

Большинство пациенток с СД1 компенсируют СД, делая не менее 3 инъекций инсулина ежедневно. Использование режима с двумя инъекциями обычно вызывает ночные гипогликемии из-за наличия в середине ночи максимума действия у инсулина средней продолжительности, сделанного вечером.

Женщины с СД2 иногда могут достичь компенсации только диетой. Если применение диеты не позволяет больной скомпенсироваться или если больная до беременности компенсировалась с применением пероральных сахароснижающих средств (в таблетках), необходимо применение инсулина, которое в идеале должно начинаться ещё до зачатия ребёнка. В первом триместре потребность в инсулине у пациенток с СД1 и СД2 весьма схожа, однако во второй половине беременности она возрастает у пациенток с СД2 заметно больше, чем у пациенток с СД1. Например, в одном исследовании соответствующие дозы инсулина составляли 1,6 Ед/кг в сутки у пациенток с СД2 против 1,2 Ед/кг в сутки у пациенток с СД1. Меры, помогающие контролировать инсулинорезистентность (ограничение набора веса пациенткой, занятия умеренно нагружающими физическими упражнениями) позволяют лучше обеспечивать нормогликемию в таких условиях.

Тип инсулина

Для минимизации проникновения антител к инсулину через плаценту важно использовать препараты инсулина с низкой антигенной активностью. Наименее антигенным из всех коммерчески доступных препаратов является человеческий инсулин типа регуляр (например, актрапид, хумулин). Три аналоговых инсулина быстрого действия (лизпро – хумалог, аспарт – новорапид и глулизин – апидра, эпайдра) сравнимы по антигенной активности с человеческим инсулином типа регуляр, однако только для лизпро и аспарта проводились тщательные исследования при беременности, подтвердившие их безопасность, минимальное проникновение через плацентарный барьер и отсутствие признаков тератогенеза (провоцирования пороков развития и уродств). В сравнении с человеческим регуляр-инсулином эти два препарата позволяют уменьшить риски высоких постпрандиальных колебаний и отсроченной гипогликемии после еды.

Аналоги инсулина продолжительного действия (гларгин – лантус и детемир – левемир) не изучались достаточно тщательно в рандомизированных клинических испытаниях. Обсервационные исследования, наблюдавшие течение 500 беременностей с применением гларгина в разных триместрах не показали увеличения количества осложнений беременности ни у матерей, ни у детей. Однако количе-

Тип инсулина	Начало действия	Пик действия	Время действия
Лизпро, аспарт	5–15 мин	45–75 мин	2–4 часа
Регуляр	Около 30 мин	2–4 часа	5–8 часов
НПХ	Около 2 часов	4–12 часов	18–28 часов
Гларгин	Около 2 часов	Беспиковый	20–24 часа и более
Детемир	Около 2 часов	3–9 часов	6–24 часа ^a

Таблица 4: Фармакокинетика препаратов инсулина у беременных женщин

^aПродолжительность действия инсулина детемир дозозависима. При более высоких дозах ($\geq 0,8$ ед/кг) средняя продолжительность действия больше и менее вариабельна (22–23 часа).

ство изученных в 1 триместре женщин всё ещё слишком мало для доказательства безопасности применения гларгина и отсутствия его влияния на пороки развития плода. Частота макросомий у женщин на гларгине была такой же высокой, как и у женщин с обычной терапией, то есть примерно 20% случаев. Недостатком гларгина является то, что его активность остаётся примерно одинаковой на протяжении суток, что не всегда является оптимальным для удовлетворения различающихся днём и ночью базальных потребностей. Кроме того, до сих пор сохраняются некоторые разночтения по поводу влияния аналогов инсулина на риск развития рака. В отличие от аналоговых инсулинов, инсулин НПХ (например, протафан) показал себя безопасным и эффективным препаратом для ведения беременных, и его дозы можно быстро и часто изменять для удовлетворения меняющихся потребностей беременной.

Мы предлагаем использовать для терапии беременных сочетание инсулинов лизпро или аспарт в роли инсулинов ультракороткого действия и инсулина НПХ в роли продлённого препарата. Мы рекомендуем переводить женщин, получавших препарат гларгин до беременности на препарат НПХ.

Режим инсулинотерапии

Общая суточная потребность во время вынашивания ребёнка обычно значительно изменяется. Исследования показывают, что после первого повышения потребности в инсулине (с 3 по 7 неделю), в начале второго триместра наблюдается заметное снижение потребности (в период с 7 по 15 неделю необходимо очень тщательно отслеживать возможные гипогликемии). После этого потребность снова возрастает и достигает своего пика в период с 28 по 32 неделю беременности. Однако эти изменения в зарегистрированной потребности могут быть связаны не только с реальными физиологическими изменениями в гомеостазе глюкозы у беременной, но и с улучшением гликемического контроля, сознательно предпринимаемым самой пациенткой, а также с уменьшением калорийности питания у женщин при наличии утренней тошноты.

Потребность в инсулине часто падает после 35 недели вынашивания. Это более часто наблюдается у женщин с СД1 по сравнению с женщинами с ГСД, и более выражено — при большем стаже СД1. Падение потребности в инсулине более чем

на 5–10% должно вести к оценке состояния плода и нахождению медицинской причины для столь выраженного снижения потребности. Заметное снижение инсулинопотребности на этом сроке может быть связано с недостаточностью плаценты, сниженным питанием матери или частыми рвотами. Если нормально состояние плода при осмотре подтверждается, то снижение инсулинопотребности не является признаком ненормального течения беременности и не требует досрочных родов. В литературе сообщалось о случаях успешного завершения беременности с зарегистрированным снижением потребности в инсулине до 30%. Сокращение потребности в инсулине может быть также связано с увеличением потребления плодом материнской глюкозы, или увеличением чувствительности к инсулину у матери натошак, и/или уменьшением уровня человеческого хорионического соматомаммотропина (старое название — человеческий плацентарный лактоген). Последняя причина наблюдалась у женщин с ГСД.

Средняя потребность в инсулине у беременной женщины с СД1 составляет 0,7 Ед/кг в первом триместре, с частым повышением до 0,8 Ед/кг в интервале с 13 по 28 неделю, 0,9 Ед/кг в интервале с 29 по 34 неделю, и 1,0 Ед/кг с 35 недели до родов. Однако индивидуальные различия в потребности могут быть достаточно большими. В одном исследовании 240 беременных с СД1 средняя суточная потребность увеличивалась на 52 Ед. Большой набор веса матерью связан с большим увеличением потребности в инсулине. Женщины с сильно выраженным ожирением могут требовать начальных доз 1,5 – 2,0 Ед/кг для преодоления сочетанной инсулинорезистентности, вызванной беременностью и ожирением.

Для грубого оценочного расчёта дозы инсулина у беременных женщин можно использовать соотношение:

$$\text{Доза пищевого инсулина} = 0,15 \times \text{вес беременной в кг}$$

Общая доза пищевого инсулина принимается равной общей дозе базального инсулина.

Пример грубого оценочного расчёта для беременной с «беременным» весом 80 кг

$$\text{Доза пищевого инсулина} = 0,15 \times 80 = 12 \text{ ед}$$

Это количество вводится трижды — на завтрак, обед и ужин.

Доза базального инсулина берётся равной суммарной дозе пищевого, то есть 36 ед. Она вводится частями в виде одной, двух или трёх инъекций в зависимости от типа инсулина пролонгированного действия.

Общая потребность: 72 ед.

Помповая инсулиноterapia

Некоторые врачи рекомендуют использование помп для достижения оптимального гликемического контроля во время беременности. В систематическом обзоре были изучены результаты шести рандомизированных исследований, сравнивавших режимы интенсивной инъекционной терапии и помповой терапии у беременных. Существенных различий в исходах беременности в этих двух группах

пациенток обнаружено не было. В числе исходов беременности анализировались ГТ в третьем триместре, и частота гипогликемий у матери и новорождённого, преждевременных родов, кесаревых сечений, самопроизвольных абортов, рождения крупных для своего гестационного возраста детей. Таким образом, мы не видим достаточных оснований для предпочтения помповой терапии перед традиционной интенсивной во время беременности.

В нашей практике мы продолжаем вести на помпах тех женщин, которые эффективно использовали этот метод до беременности. Мы не начинаем использовать помповую терапию у забеременевших из-за повышенного риска кетоза, сложности использования катетеров на животе беременной, и высокой стоимости этого метода.

Большей части пациенток на помпах требуется две или три различных скорости базального ввода в течение суток, в частности, увеличение базальной скорости в утренние часы для компенсации действия контринсулярных гормонов кортизола и соматотропина.

Пероральные сахароснижающие препараты

У женщин с СД2 для компенсации часто применяются таблетированные пероральные сахароснижающие препараты. Однако их применение во время беременности запрещено из-за опасений, что они не обеспечат эффективного гликемического контроля и могут влиять на развитие плода и новорождённого. Тем не менее, отсутствуют данные рандомизированных клинических испытаний, подтверждающие эти опасения.

Мы предлагаем не использовать препараты сульфонилмочевины первого поколения толбутамид и хлорпропамид из-за их способности проходить через плацентарный барьер и вызывать гиперинсулинемию у плода, ведущую к развитию макросомии и продолжительным гипогликемиям у новорождённого. Нет достаточной информации в части использования росиглитазона и других тиазолидиндионов во время беременности и влияния этих препаратов на плод.

Несколько исследований сообщили об отсутствии побочных эффектов и успешном достижении нормогликемии с применением глибурида во время беременности (на ранних и поздних стадиях). В частности, было отмечено, что из-за высокого связывания белками глибурид практически не проникает сквозь плаценту. Несколько обсервационных исследований сообщали о в целом хороших результатах использования метформина у пациенток с прегестационным СД. Проведённый мета-анализ не нашёл свидетельств увеличения риска аномалий развития при приёме метформина в первом триместре беременности. В части использования других пероральных сахароснижающих препаратов данные либо отсутствуют, либо недостаточны для выводов.

Существует гипотеза, пока не подтверждённая экспериментально, что у некоторых женщин использование ПССП улучшает гликемический контроль из-за большей комплаентности пациенток (желания следовать указаниям врача и фактического исполнения этих указаний). Подобные гипотезы высказывались на основании наблюдений за пациентками с ГСД, а исследований у пациенток с СД2 на эту тему не проводилось. Полученные данные подтверждают, что применение таких ПССП как глибурид и метформин может быть безопасной и эффективной

альтернативой инсулину, но только у женщин с ГСД, которые не могут достичь компенсации только диетой. Насколько такие препараты эффективны у неполнентных женщин или женщин, не желающих переходить на инсулин, надлежит определить в ходе клинических испытаний. ПССП не являются настолько же эффективными сахароснижающими препаратами, как инсулин, особенно у женщин с более выраженной гипергликемией в начале беременности. Обращаем внимание, что использование ПССП у беременных не разрешено Федеральной администрацией США по пищевым и лекарственным продуктам.

Американская диабетическая ассоциация рекомендует использование инсулина у женщин с СД1 и СД2, а также тех пациенток с ГСД, которые не могут обеспечивать нормогликемию только диетой, и не рекомендует использовать ПССП у беременных из-за того, что безопасность их применения на ранних этапах беременности не оценивалась.

Американский конгресс акушеров-гинекологов также рекомендует использование инсулина и отмечает, что использование ПССП для терапии СД2 во время беременности должно быть ограничено и применяться на строго индивидуализированной основе, пока не получены достаточные данные, подтверждающие безопасность и эффективность такой терапии.

Национальный институт здоровья Великобритании (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*) в своём клиническом руководстве разрешает использование метформина у женщин с ГСД как дополнение или альтернативу инсулину.

4.6 Физические упражнения

Беременность при СД2 отличается от беременности при СД1 тем, что будучи по сути расстройством толерантности к глюкозе, СД2 более восприимчив к мероприятиям, направленным на преодоление периферической инсулинорезистентности, например, физическим упражнениям. Для этих пациенток физические упражнения могут выступать как дополнение или даже замена инсулину.

У пациенток с СД1, уже принимающих инсулин, преимущества физических нагрузок не так очевидны. Физическая нагрузка может способствовать большей лабильности течения СД и возникновению спровоцированных нагрузкой гипогликемий. Женщины, активно занимавшиеся спортом до беременности, обычно могут продолжать умеренную физическую активность под наблюдением своего акушера-гинеколога. Однако у детренированных женщин, не практиковавших ранее физические нагрузки, их начало во время беременности не рекомендовано. Кроме того, необходимо помнить, что существует целый ряд противопоказаний к физической активности во время беременности. К ним относятся риск преждевременных родов, сердечно-сосудистые заболевания, вагинальные кровотечения, предлежание плаценты, гипертензия, анемия, внутриутробная задержка развития плода, неправильное предлежание плода, выраженное ожирение, выраженный дефицит массы.

Глава 5

Акушерское ведение беременности при прегестационном СД

Ключевыми элементами акушерского ведения беременности, осложнённой СД, являются:

- Достижение и поддержание качественного гликемического контроля
- Обнаружение, наблюдение и лечение осложнений в состоянии матери (например, ретинопатии, нефропатии, гипертензии, ИБС, кетоацидоза, заболеваний ЩЖ)
- Наблюдение и лечение акушерско-гинекологических осложнений (например, пороков развития, преэклампсии, макросомии)

В этой части обзора мы рассмотрим вопросы акушерского ведения женщин, заболевших СД1 или СД2 до наступления беременности. Аналогичные вопросы, относящиеся к гестационному СД, будут рассмотрены в последующих главах.

Приведённые материалы этой части обзора в большинстве своём основаны на клинических наблюдениях, данных обсервационных исследований и заключений экспертов. К сожалению, данных рандомизированных клинических испытаний, касающихся изучаемых в этой главе аспектов беременности, пока нет.

5.1 Первый триместр

Первый визит к врачу

В идеале женщины с прегестационным СД должны ещё до зачатия получать подробную консультацию врача по всем аспектам, касающимся возможных рисков для матери и плода во время беременности, а также по вопросам компенсации СД при беременности.

К сожалению, большое количество беременностей является незапланированными, и многие пациентки либо не получают должного консультирования, либо

пренебрегают советами, данными врачом. В связи с этим первый визит в ЖК может быть первой возможностью врача оценить базовое состояние пациентки и провести необходимый инструктаж как по общим вопросам беременности, так и по специфическим особенностям беременности при СД.

Классификация

Степень тяжести прегестационного диабета может быть определена по классификации Уайт (см. табл. 2, стр. 27), которая позволяет предварительно оценить риски и возможные исходы, а также представляет собой стандартизованную платформу для краткого описания состояния беременной с СД.

Довольно большое количество акушеров разделяют беременных с прегестационным диабетом на две простых группы:

- с сосудистыми осложнениями,
- без сосудистых осложнений.

Это связано с тем, что дисфункция плаценты, и, как следствие, преэклампсия, задержка развития плода и усугубление состояния сопутствующих осложнений у матери во многом определяются именно наличием сосудистых осложнений.

Рутинные исследования

Выполняется рутинный набор лабораторных обследований пациентки. Он включает:

- Определение группы крови, резус-фактора, аутоиммунного профиля
- Определение гематокрита или гемоглобина
- Цитологический мазок Папаниколау
- Иммунный или неиммунный статус по краснухе
- Скрининг на сифилис
- Скрининг на инфекции мочеполовых путей
- Определение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg)
- ВИЧ-статус
- Определение хламидий
- Особенно важным представляется скрининг на инфекции МПП и выявление асимптоматической бактериурии, так как это заболевание встречается у женщин с СД в 3–5 раз чаще, чем у женщин без СД.

Гликированный гемоглобин

В дополнение к рутинным тестам также определяется содержание гликированного гемоглобина — интегрального показателя, позволяющего оценить общее состояние компенсации за последнее время. Более детально некоторые особенности этого теста описаны выше.

Оценка сопутствующих заболеваний

Дополнительные тесты, которые должны быть проведены у беременной с СД, если они не были проведены на этапе планирования, включают следующее:

- Оценка стартового состояния почечной функции. Количественная оценка выделения белка с мочой проводится в разовом образце мочи путём вычисления отношения белок/креатинин. Этот метод даёт более воспроизводимые результаты и более удобен для пациента по сравнению с 24-часовым сбором мочи.
- Определение уровня ТТГ и свободного тироксина (Т4). У женщин с СД1 частота обнаружения заболеваний ЩЖ достигает 40%.
- Электрокардиограмма как метод скрининга ИБС, что особенно важно для женщин с сердечно-сосудистыми симптомами, гипертензией, сосудистыми осложнениями.
- Исследование глазного дна с расширенным зрачком для обнаружения ретинопатии

УЗИ проводится по обычным акушерским показаниям. Ультразвуковое исследование в первом триместре имеет основными целями установление жизнеспособности плода (у женщин с СД1, и особенно — при плохом гликемическом контроле, часто наблюдаются самопроизвольные аборты) и оценка срока беременности по УЗИ (у беременных с СД важно точно знать срок беременности из-за частой необходимости плановых родов).

Ранняя задержка развития плода (биометрические показатели меньше, чем ожидаемые для данного срока вынашивания) у беременных с прегестационным СД ранее рассматривалась как прогностический фактор обнаружения пороков развития или рождения недоношенного ребёнка, однако последующие исследования опровергли эту связь.

Оптимальное время проведения и частота проведения УЗИ не устанавливаются из-за отсутствия поддерживающих такие рекомендации экспериментальных данных. Некоторые серьёзные пороки развития могут быть обнаружены при тщательном анатомическом исследовании плода с применением трансвагинального датчика уже в первом триместре. Однако при ранних исследованиях чувствительность обнаружения ниже из-за меньшего размера изучаемых структур плода и несформированности некоторых органов (ЖКТ, мозг, почки) на ранних этапах развития эмбриона. В частности, оптимальная визуализация сердца эмбриона, часто затрагиваемого при диабетической эмбриопатии, возможна во втором триместре.

Скрининг на анеуплоидию (аномалии хромосом)

Сахарный диабет у матери не повышает риска наличия анеуплоидии. Женщины с СД должны проходить скрининг на синдром Дауна при тех же показаниях, что и здоровые беременные. Результаты биохимической и УЗ диагностики синдрома Дауна, проведённых в первом триместре, не искажаются при наличии у матери СД. Однако при проведении исследований во втором триместре (например, при проведении четверного теста) требуется введение поправок при анализе результатов из-за снижения у женщин с СД уровней альфа-фетопротеина и свободного эстриола.

Лечение гипертензии

Женщины, получавшие ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II по поводу гипертензии или нефропатии, должны отменить приём этих препаратов при наступлении беременности из-за повышенного тератогенного риска. На время беременности мы предлагаем устанавливать те же целевые значения АД, что и для небеременных женщин с СД.

Предотвращение преэклампсии

Женщины с протеинурией, превышающей 190 мг/сутки в период до зачатия или на ранних этапах беременности, подвержены особенно большому риску развития гипертонической болезни и преэклампсии во второй половине беременности. Хотя низкие дозы аспирина не уменьшают частоты преэклампсии в целом для всех женщин с СД1, есть противоречивые данные о том, что такая терапия может оказаться полезной для пациенток с СД1, имеющих сосудистые осложнения (гипертензия, нефропатия). Несмотря на некоторую спорность таких назначений, отдельные врачи рекомендуют назначение низких доз аспирина (81 мг) в целях предотвращения развития преэклампсии у женщин с СД и сопутствующими сосудистыми осложнениями.

Риск врождённых аномалий

Данные многих исследований показывают, что повышенные значения ГГ в первом триместре связаны с повышением риска развития врождённых аномалий. Хотя данные ГГ из разных лабораторий необходимо сравнивать с осторожностью из-за возможных расхождений в методологии и отсутствия единого стандарта определения ГГ в лабораториях, считается, что уровень ГГ, превышающий нормальный более чем на 1 процентный пункт (то есть ГГ выше 6,1%) связаны с повышением риска развития аномалий.

Мы обычно сообщаем пациенткам с заметным повышением уровня ГГ о наличии высокого риска развития врождённых аномалий, особенно аномалий развития нервной трубки и пороков сердца. Мы также сообщаем, что дополнительная информация о состоянии плода может быть получена при УЗИ и биохимических исследованиях 1 и 2 триместра. Американский конгресс акушеров-гинекологов рекомендует приём 4 мг фолиевой кислоты с момента перед зачатием и весь первый триместр беременности. Мы поддерживаем эту рекомендацию несмотря на то,

что возможно патофизиологические процессы, лежащие в основе этих нарушений, не связаны с дефицитом фолиевой кислоты.

5.2 Второй триместр

Общие принципы

Проводится осмотр у акушера-гинеколога один раз в две-четыре недели в течение всего второго триместра. Это базовое расписание должно быть индивидуализировано в зависимости от тяжести состояния. Если наблюдаются осложнения или нарушается гликемический контроль, частота встреч с пациенткой должна быть увеличена. Врач, ведущий беременность, должен быть постоянно на связи для консультаций по вопросам текущей компенсации.

Если в первом триместре не проводилось УЗИ, для оценки ожидаемой даты родов используются биометрические измерения по данным УЗИ второго триместра.

Скрининг на анеуплоидию

Как уже обсуждалось выше, некоторые компоненты биохимических анализов второго триместра на анеуплоидию могут искажаться при наличии у пациентки СД. Значения уровней альфа-фетопротеина, свободного эстриола и ингибина А в такой ситуации существенно снижены, что может давать ложноположительный результат анализа на синдром Дауна. Поэтому результаты анализа в единицах, кратных медиане (МоМ) должны корректироваться для пациенток с СД.

Скрининг на дефекты нервной трубки

Частота случаев обнаружения дефектов нервной трубки у плода пациенток с прегестационным СД увеличена. Исследования показывают, что у пациенток с СД эта частота в 1982 году составляла примерно 2%, в то время как в популяции — всего 0,1–0,2%, а в 2004 году — 0,19% у пациенток с СД против 0,07% у женщин без диабета. Такое заметное снижение частоты обнаружения этих дефектов свидетельствует, по предположениям исследователей, об улучшении гликемического контроля в последнее десятилетие, а также об эффективности применения фолиевой кислоты для снижения вероятности появления дефектов.

Для скрининга на наличие дефектов нервной трубки применяется УЗИ и иногда к нему добавляется измерение уровня сывороточного альфа-фетопротеина матери. Мы используем только УЗ исследование. У диабетиков из-за снижения уровня альфа-фетопротеина используется более низкий уровень отсечения (обычно это 1,5 МоМ). Лаборатории обычно требуют указывать наличие СД у пациентки для введения поправок, однако в последнее время некоторые исследователи задаются вопросом, насколько эти поправки точны, и нет ли ошибок в методологии расчёта поправок в тех случаях, когда у пациентки есть СД и избыточный вес.

Скрининг на прочие врождённые аномалии

Детальное УЗИ анатомии плода производится на 18 неделе беременности в тех случаях, когда у пациентки есть прегестационный СД. Специалист, проводящий УЗИ, должен быть уведомлен о наличии СД для того, чтобы он обратил особое внимание на характерные для этого случая проблемы. Раннее обнаружение врождённых аномалий даёт возможность родителям подготовиться к рождению ребёнка, требующего специальных условий, или принять решение о прекращении беременности.

При проведении УЗИ второго триместра нужно обращать внимание на наличие дефектов нервной трубки, аномалий развития сердца. Врождённые пороки сердца (чаще всего это конотрункальные и желудочковые аномалии) составляют примерно половину всех связанных с материнским СД аномалий развития плода. По этой причине многие врачи назначают пациенткам с СД проведение эхокардиографии плода.

Значительное увеличение толщины межжелудочковой перегородки может быть обнаружено у плода в середине второго триместра. Это состояние может прогрессировать с течением беременности. Такая гипертрофия чаще происходит у матерей, не обеспечивающих качественный гликемический контроль. Хотя это явление обычно умеренно выражено и асимптоматично, оно может способствовать развитию застойной кардиомиопатии, представляющей более диффузный процесс гипертрофии и гиперплазии клеток миокарда. Оба этих состояния переходящи при соответствующей терапии.

5.3 Третий триместр

Общие принципы

В третьем триместре встречи с пациенткой должны проводиться чаще, раз в неделю — раз в две недели до срока 36 недель и еженедельно после этого срока и до родов. Главными целями третьего триместра являются:

- Продолжение тщательного мониторинга сахаров
- Регулярная проверка состояния плода с целью минимизации рисков внутриутробной смерти
- Наблюдение за акушерскими и общими осложнениями, требующими преждевременных родов
- Оценка избыточного или недостаточного роста плода

Акушерское сопровождение состоит в помощи в соблюдении гликемического контроля, электронном и ультразвуковом обследовании плода, оценке размера плода, наблюдении за осложнениями беременности (преэклампсия или многоводие), а также в ряде случаев в определении степени зрелости лёгких у плода.

Во втором триместре обычно не требуется существенного изменения доз инсулина для пациенток, стабильно удерживающих сахара в норме по состоянию на конец 1 триместра. В третьем триместре ситуация значительно отличается: резко

возрастает инсулинорезистентность из-за влияния гормонов плаценты, и как правило требуется увеличение доз инсулина для обеспечения нормогликемии.

Оценка благополучного состояния плода

Внутриматочная смерть плода у беременной с СД в настоящее время является весьма редким осложнением, что связано с улучшением гликемического контроля у большинства беременных. Плод диабетической матери подвержен рискам гипоксии по двум причинам: 1) гипергликемия плода и вызванная ей гиперинсулинемия увеличивают общее потребление кислорода плодом, что при недостаточном поступлении кислорода приводит к развитию гипоксемии и ацидоза, и 2) васкулопатия и гипергликемия у матери приводят к снижению маточно-плацентарного кровотока, что может приводить к недоношенности ребёнка.

Американский конгресс акушеров-гинекологов ACOG рекомендует проводить предродовое обследование состояния плода у матерей с прегестационным СД. Рекомендации о том, кому следует назначать такое обследование, какие тесты включать в него, когда его проводить и как часто повторять базируются только на клиническом опыте ведущего беременную врача, так как больших и рандомизированных исследований этого вопроса не проводилось. ACOG предлагает включать в обследование подсчёт движений плода, биофизический профиль, нестрессовый тест и/или контрактильный стрессовый тест с интервалами по усмотрению врача начиная с 32–34 недели беременности. Тем не менее, на сегодня нет единой позиции по поводу того, какие тесты лучше проводить для достоверного установления состояния плода.

Мы начинаем предродовое наблюдение на сроке 32 недели, а с 36 недели и до родов увеличиваем частоту визитов к акушеру до 2 в неделю. У сложных пациенток с задержкой развития плода, маловодием, преэклампсией, плохо контролируемые уровнями ГК предродовое наблюдение нужно начинать с 26 недели и проводить его чаще, чем в более простых случаях. Любое существенное ухудшение состояния матери требует повторной оценки состояния плода. При применении такого подхода частота внутриматочной смерти плода не превышает 3 случаев на 1000 беременностей женщин с СД1.

Если отсутствие движений плода или замедленное шевеление связаны с устранимой проблемой (гипергликемия или кетоацидоз у матери), необходимо предпринять попытки устранения травмирующей ситуации для возможного восстановления нормальной деятельности плода в матке. Отклонения в ЧСС плода часто нормализуются после нормализации состояния матери.

Если отсутствие движений или их замедление связано с неустранимой проблемой, то медицинские мероприятия в основном определяются сроком вынашивания и связанными с ними рисками последствий преждевременного рождения. У недоношенных детей мы обычно рекомендуем задержать роды по крайней мере на срок, необходимый для терапии глюкокортикоидами с целью обеспечения созревания лёгких малыша. Это требует частого или даже постоянного наблюдения за плодом. Результаты такого наблюдения должны быть использованы врачом для оценки относительных рисков и выгод от задержки родов.

Оценка роста плода

Беременности, осложнённые сахарным диабетом матери, часто связаны с ускоренным ростом плода или иными нарушениями в скорости развития плода. В связи с этим в третьем триместре особенно важным представляется проведение оценки роста плода. Мы проводим УЗИ на 28–32 неделе беременности для оценки роста плода. Если по его результатам возникают сомнения в адекватной скорости роста плода, то такое исследование повторяется с 3–4 недельным интервалом. Последнее УЗИ мы обычно проводим на 39 неделе и по его результатам оцениваем вес плода и планируем роды. По другой схеме некоторые акушеры проводят первичную оценку роста плода у беременных с нефропатией или гипертензией в начале 3 триместра, и повторно оценивают рост и другие параметры плода на 38 неделе.

Ускоренный рост плода

Ускоренный рост плода является весьма частым у беременных с повышенной инсулинорезистентностью, так как высокая потребность в инсулине вызывает ускоренный рост плода даже при нормальном уровне глюкозы у матери.

Термин «крупный для гестационного возраста» обычно означает плод или новорождённого, размеры которого больше, чем 90-й перцентиль детей аналогичного гестационного возраста, пола и национальности. Термин «макросомия» относится к плоду или ребёнку, который имеет вес выше определённого предела вне зависимости от гестационного возраста, пола или национальности. Различные авторы и организации устанавливают разные границы для макросомии: в 4000 г, 4250 г или 4500 г.

Наличие СД у матери удваивает вероятность рождения ребёнка, крупного для своего гестационного возраста. У детей таких матерей также наблюдаются отличия в некоторых антропометрических параметрах: отношения «грудь–голова» и «плечо–голова» у детей диабетической матери увеличены.

Крупные для своего гестационного возраста плоды имеют более высокие риски продолжительной второй стадии родов, дистоции плечиков, необходимости оперативного вмешательства при родах, родовых травм матери и плода, перинатальной смертности. Так, вероятность дистоции плечиков от 2 до 6 раз выше у детей диабетической матери, чем в обычной популяции, это увеличивает вероятность повреждения плечевого сплетения и других связанных с дистоцией осложнений.

Ускоренный рост также связан с увеличением риска метаболических и физиологических нарушений у новорождённого. Для минимизации этих рисков важно постоянно контролировать ГК в третьем триместре.

Наличие ускоренного роста плода становится заметным на 26–28 неделе гестации, что и является причиной рекомендовать проведение УЗИ на этих сроках. Возможной причиной проявления ускоренного роста именно на этом сроке является то, что инсулин — важнейший регулятор роста плода, а рецепторы плода к инсулину наиболее активно экспрессируются с 19 по 25 неделю беременности. Предсказательная сила УЗИ на 29–34 неделе невысока для оценки вероятности предстоящего рождения крупного для своего гестационного возраста ребёнка.

Хотя вес новорождённого является важным предиктором наличия сопутствующих проблем, и оценка веса крайне важна для планирования родов, надёжных методов дородовой оценки того, будет ли ребёнок крупным для своего гестационного возраста, в настоящее время нет.

В связи с некоторой ограниченностью оценки по весу плода некоторые врачи проводят оценку на основании других измерений, например, по размеру печени и брюшной полости, или по интегральной оценке нескольких параметров.

Задержка развития плода

Нарушения развития плода часто встречаются у пациенток с диабетической васкулопатией и/или преэклампсией. Эти нарушения тесно связаны с целым рядом осложнений и имеют долгосрочные последствия для здоровья. При наличии подтверждённой внутриматочной задержки развития плода — нечастого, связанного с преэклампсией или имевшейся до беременности васкулопатией, осложнения, требуется повторная оценка состояния плода.

Преэклампсия

Частота встречаемости гипертензии и преэклампсии у беременных с СД растёт. Эти явления связаны с наличием гипертензии, сосудистых или почечных осложнений до наступления беременности. Также существенный вклад вносит плохой гликемический контроль. Одно исследование установило, что у женщин с СД и сосудистыми осложнениями частота преэклампсии составляла 17%, у женщин с СД без сосудистых осложнений — 8%, у женщин без СД и без сосудистых осложнений 5–8%. В другом исследовании было установлено, что повышение ГТ выше 7% увеличивает риски преэклампсии в 1,5 раза, а при повышении выше 8% — в 2–4 раза.

Повышенная инсулинорезистентность также увеличивает риски преэклампсии даже при нормальном уровне ГК. Кроме того, как уже отмечалось выше, более продолжительный стаж диабета оказался связан с более выраженными нарушениями в эндотелий-зависимой вазодилатации.

У женщин с имевшейся до беременности нефропатией диагностика преэклампсии затруднена и должна проводиться после анализа целого ряда маркеров преэклампсии.

Многоводие

Сахарный диабет у матери часто сопряжён с многоводием во время беременности, хотя точный механизм этого явления до конца не изучен. Возможные механизмы — повышенное выделение мочи плодом вследствие гипергликемии у плода и матери, сниженное глотание у плода, дисбаланс обмена жидкостями между матерью и плодом. Многоводие часто сопровождается ускоренным развитием плода.

Влияние многоводия на исход беременности при многоводии, вызванном СД, не так отрицательно, как в случае многоводия, вызванного другими причинами. Так как возможности какого-либо вмешательства при многоводии невелики, многоводие при СД обычно не требует специальной терапии.

Преждевременные роды

Женщины с прегестационным СД по сравнению с беременными без СД или гипертензии значительно чаще рожают раньше срока, как по медицинским показаниям (22% против 3%), так и самопроизвольно (16% против 11%). Досрочные роды по показаниям как правило связаны с преэклампсией у матери, хотя и при её отсутствии также наблюдается повышенная частота досрочных родов. Причина самопроизвольных преждевременных родов у пациенток с СД до конца не изучена.

Показания к подавлению преждевременной родовой активности схожи у пациенток с СД с таковыми для здоровых беременных. Мы предпочитаем в таких случаях использовать нифедипин или индометацин. Мы не рекомендуем использовать для этих целей терапию агонистами β -адренергических рецепторов, так как эти препараты могут сильно повышать ГК у больной диабетом.

Назначение глюкокортикоидов до родов

Если роды проводятся до срока или есть подозрения на возможные преждевременные самопроизвольные роды, назначение бетаметазона улучшает исход родов, позволяя лёгким ребёнку быстрее созреть. Однако назначение этого препарата должно проводиться с осторожностью, так как он способен вызывать хоть и проходящую, но сильную гипергликемию даже у женщин, хорошо контролирующих ГК. Гипергликемический эффект бетаметазона начинается через 12 часов после первой дозы стероидов и продолжается пять дней после отмены. Экспериментальные исследования показывают, что доза инсулина при назначении стероидов может вырасти на 5–40%.

В связи с этим мы рекомендуем проведение ежечасных замеров ГК капиллярной крови начиная с 12 часов после начала терапии бетаметазоном, и до завершения суток с момента получения второй дозы. Затем частота замеров может быть сокращена до обычной, несколько раз в день, если контроль за ГК успешно восстановлен после изменения доз инсулина. При ГК, превосходящей 6,7 ммоль/л мы сообразно увеличиваем дозу подкожно вводимого инсулина, а при продолжении роста или разовом превышении порога в 10 ммоль/л, с учётом риска развития диабетического кетоацидоза, переводим пациентку на внутривенную инфузию инсулиновой смеси.

5.4 Роды

Некоторое количество вопросов связано с родами: оценка зрелости плода, время и способ родовспоможения, риск травмы в результате макросомии.

Лёгочная зрелость плода

Мы настоятельно не рекомендуем принудительно проводить роды раньше 39 недели, так как и ранний (с 37 по 38 неделю) и преждевременный срок (с 34 по 36 неделю) связаны со значительным увеличением частоты осложнений. Даже

подтверждение зрелости лёгких плода путём амниоцентеза не уменьшает этой частоты при ранних или преждевременных родах.

Если есть основания опасаться самопроизвольных ранних родов, то необходимо помнить, что риск рождения ребёнка с респираторным дистресс-синдромом (РДС) у матери с СД остаётся повышенным по сравнению с популяционным риском до 38,5 недели гестации. Гормональные изменения, вызванные СД, замедляют созревание лёгких плода. Высокий уровень инсулина у плода увеличивает гипертрофию и гиперплазию клеток за счёт клеточной зрелости, что ведёт к макросомии и незрелости лёгочной функции. Во времена, когда тесты на лёгочную зрелость плода ещё не были разработаны, РДС являлся причиной смертности детей, рождённых матерью с прегестационным СД, в 52% случаев.

Мы не встречали случаев РДС у детей женщин с СД, рождённых после 39-й недели гестации, поэтому после достижения этого гестационного возраста мы уже не проводим тестов на зрелость лёгких ребёнка. Хотя у женщин с плохим гликемическим контролем наблюдаются редкие случаи РДС на сроке 39 и более недель, риски внутриутробной смерти плода у них многократно превышают риски осложнений или смерти плода из-за РДС.

Время родов

Как мы, так и многие другие специалисты, не видим особых преимуществ в затягивании беременности далее 39 недели, особенно при готовности шейки матки. Мы предлагаем вызывать роды у таких беременных на 40-й неделе гестации. Если гликемический контроль не был хорошим или есть какие-либо другие причины для беспокойства, приемлемым подходом является индукция родов на 37 неделе после проведения амниоцентеза и подтверждения зрелости лёгких плода. При таком подходе нужно сравнивать риски неудавшейся индукции из-за неготовности шейки и риски, связанные с продолжением беременности.

В случаях неготовности шейки, если был обеспечен отличный гликемический контроль в ходе беременности, отсутствуют сосудистые осложнения или преэклампсия, был установлен нормальный рост плода, в ходе наблюдения за плодом была подтверждена его жизнеспособность, и не было ранее случаев мертворождений, роды могут быть отложены до 40 недели. Если эти условия не соблюдены или пациентка не была комплаентной, роды должны вызываться несмотря на неготовность шейки. Использование препаратов для подготовки шейки матки в таких случаях вполне безопасно.

В 2011 году конференция Национального института здоровья США (*National Institutes of Health, NIH*), посвящённая вопросам показаний к досрочным и ранне-срочным родам, подтвердила эти рекомендации. Для женщин с прегестационным СД в отсутствие сосудистых осложнений и при условии хорошего контроля за ГК эксперты конференции рекомендовали проводить роды на сроке 39 и более недель. Для пациенток с прегестационным СД и сосудистыми осложнениями они рекомендовали проводить роды с 37 по 39 неделю, и указали, что в отдельных случаях у пациенток с плохим гликемическим контролем возможно проведение родов начиная с 34 недели беременности.

Досрочные роды также проводятся по обычным акушерским показаниям (например, преэклампсия, задержка роста плода, отрыв плаценты, преждевременные

роды с преждевременным излитием или без него, отсутствие шевелений плода), а также в случаях резкого усиления почечной недостаточности или активной пролиферативной ретинопатии у матери.

Обоснование для досрочных родов

Решение о досрочных родах в случае наличия СД у матери должно быть оценено в плане возможных рисков рождения недоношенного ребёнка. В прошлом ранние роды у женщин с СД широко практиковались как средство предотвращения смерти плода на поздних сроках. Такой подход до 1950 года был весьма оправдан, поскольку половина мертворождений у матерей с диабетом происходила на сроках после 38 недели. Однако смертность плода в последнее время резко сократилась как среди диабетиков, так и в общей популяции, что потребовало переоценки прежних стандартов и тщательного анализа рисков и преимуществ ранних родов и неудачной индукции родов. На сегодня нет достаточных доказательств того, что повышен риск внутриматочной смерти при рождении у матери, обеспечивавшей качественный гликемический контроль и успешно прошедшей тест шевеления плода перед родами.

Единственное рандомизированное клиническое исследование, оценивавшее роды у 200 женщин с неосложнённым СД на инсулине (13 — с прегестационным СД, 187 — с гестационным) и нормально развившимся плодом показало преимущества индукции родов на 38 неделе по сравнению с тактикой выжидания естественных родов. У женщин, родивших в результате индукции на 38 неделе, частота макросомий плода была снижена, и было отмечено меньшее количество случаев дистоции плечиков. Доля кесаревых сечений в обеих группах была сопоставимой. Более того, в группе с тактикой выжидания половине рожениц всё же потребовалась индукция на более поздних сроках по акушерским показаниям.

Показана ли ранняя индукция в тех случаях, когда есть подозрение о наличии макросомии? В связи со сложностью точной постановки диагноза макросомии до родов, и в целом небольшой вероятности постоянных неврологических повреждений из-за дистоции плечиков, индукция родов у женщин с подозрением на макросомию плода не уменьшало рисков осложнений у матери или плода как в группе пациенток с СД, так и без него.

Способ родоразрешения

Наличие СД у матери не является абсолютным показанием для кесаревого сечения при отсутствии иных акушерских причин. Макросомия может рассматриваться как показание для КС из-за повышенного риска родовых травм. В связи с этим позиция АСОГ состоит в том, что, хотя диагноз макросомии трудно уверенно поставить до родов, профилактическое КС показано для предотвращения травм из-за дистоции плечиков в тех случаях, когда оценка веса плода превышает 4500 г у женщины с СД. В случае, если при предыдущих родах наблюдалась дистоция, это должно послужить дополнительным аргументом в пользу КС.

При проведении оперативного влагалищного родоразрешения порог веса должен быть уменьшен до 4000 г, больший вес повышает риски дистоции у пациенток

с СД, и без того повышенные при оперативном родоразрешении, и должен рассматриваться как довод в пользу КС.

Наличие СД у матери не является противопоказанием для попытки проведения естественных родов после ранее сделанного КС, однако частота успешного завершения таких попыток у диабетических пациенток несколько ниже, чем у здоровых матерей.

Во время родов женщины с СД она и её плод должны находиться под постоянным наблюдением из-за повышенного риска нарушений сердечной деятельности плода. Во время родов также важно поддерживать нормогликемию у матери, что требует ежечасных замеров глюкозы капиллярной крови, внутривенного введения глюкозы или инсулинового раствора.

Мы стараемся назначать индукцию родов или кесарево сечение на раннее утро, поскольку таким образом проще обеспечить контроль за ГК у пациента натошак. Противопоказаний к естественным родам, эпидуральной анестезии или общему наркозу у пациенток с СД нет. Однако при проведении спинальной и реже — эпидуральной анестезии может наблюдаться гипотензия у матери, что объясняется более низким рН и большим дефицитом оснований у ребёнка матери с СД.

Послеродовая поддержка

Нужно всячески ориентировать мать на грудное вскармливание. Потребность в инсулине после родов резко снижается и новые дозы должны быть определены в результате тщательного контроля за ГК. Потребность в калориях после родов составляет примерно 26 ккал/кг в сутки для некормлящих и 27 ккал/кг в сутки для кормящих матерей.

Послеродовая депрессия у пациенток с СД (как гестационным, так и прегестационным) наблюдается чаще, в связи с чем требуется соответствующее наблюдение за пациенткой.

В течение года после родов рекомендуется осмотр офтальмолога для определения возможного ухудшения состояния ретинопатии.

5.5 Диабетический кетоацидоз у беременной

В связи с изменениями гормональной среды организма при беременности создаются условия для ухудшения гликемического контроля. Несмотря на это, диабетический кетоацидоз наблюдается только у 1–3% беременных женщин с СД. Проявления ДКА у беременных сходны с проявлениями у небеременных: тошнота, рвота, жажда, полиурия, полидипсия (большое количество выпиваемой жидкости), и, в тяжёлых случаях, психоневрологические нарушения. Лабораторно определяется гипергликемия, ацидемия (артериальный рН <7,30), увеличенная анионная разница (>12 мэкв/л), кетонемия, низкий уровень бикарбоната сыворотки (<15 мэкв/л), повышенный дефицит оснований (>4 мэкв/л) и нарушения функции почек. У беременных ДКА может происходить при значительно более низких уровнях ГК, чем у небеременных. Так, в одном исследовании 4 из 11 пациенток имели ДКА при уровне ГК ниже 11,1 ммоль/л. Выраженная гипергликемия может также вызвать осмотический диурез, и вследствие этого уменьшение объёмов жидкости

в организме матери. Это в свою очередь может повлечь за собой снижение маточной перфузии и в сочетании с метаболическими нарушениями, вызываемыми ДКА, вызвать жизнеугрожающую гипоксемию плода и ацидоз. Это представляет повод для срочного принятия акушерских мер.

В остальных аспектах терапия ДКА не отличается от мер, принимаемых у небеременных больных. Эти меры включают внутривенную инфузию инсулина, возмещение объёма вышедшей жидкости, внимательный контроль за электролитами (в частности, за калием, фосфатами и магнием крови), а также поиск и устранение причины, вызвавшей ДКА, например, инфекции или нарушений в инсулинотерапии. Во время ДКА нельзя использовать глюкокортикоиды и β -2 агонисты, так как их применение ухудшает состояние гипергликемии.

ДКА сам по себе не составляет основания для досрочных родов. Даже при ухудшении жизненных параметров плода во время ДКА, состояние плода улучшается по мере выхода матери из ДКА.

Глава 6

Гестационный сахарный диабет

6.1 Зачем нужна терапия ГСД?

Определение пациенток, больных ГСД, важно из-за возможности при адекватной терапии снизить риски осложнений беременности у матери и ребёнка, и, в частности, такого осложнения как макросомия. Эффективный терапевтический режим подразумевает диетотерапию, самоконтроль уровня глюкозы, и назначение инсулина в тех случаях, когда не удаётся добиться нормогликемии только диетой. Важность лечения ГСД была показана в двух крупных рандомизированных клинических исследованиях в США и Австралии. Оба исследования показали, что в случае применения терапевтических мер частота случаев макросомии снижалась в 2 и более раза, что приводило к заметному снижению количества случаев дистонии плечиков и связанных с ней иных осложнений родов. Также было отмечено снижение частоты случаев, в которых требовалось применение КС, частоты преэклампсии и гипертензии.

Последующее продолжительное наблюдение за детьми, родившимися в ходе австралийского исследования, показало, что терапия, снизив количество макросомных детей, тем не менее не повлияла на изменения ИМТ потомства в возрасте 4–5 лет. Возможно, требуется более продолжительный срок такого наблюдения, так как известно, что признаки ожирения у детей диабетических матерей обычно появляются в возрасте 6–7 лет.

6.2 Диетотерапия и вопросы питания

Пациентки с ГСД должны получать консультацию диетолога при постановке диагноза и соблюдать после этого соответствующую диету. Целями лечебной диетотерапии при ГСД являются:

- Достижение нормогликемии
- Предотвращение кетоза

- Обеспечение адекватного набора веса
- Обеспечение хорошего состояния ребёнка

Достаточных данных для обоснования большей части рекомендаций в части питания при ГСД на настоящее время нет. ADA рекомендует рассчитывать план питания таким образом, чтобы он обеспечивал нормальное состояние матери и плода, адекватный набор веса матерью, и при этом не допускал нарушений нормогликемии или появления кетоза. Согласно клиническим данным женщинам требуется от 1800 до 2500 ккал в день. Для женщин с идеальным «беременным» весом потребность в калориях составляет 30 ккал/кг в день, для женщин с избыточным весом во время беременности — 22-25 ккал/кг в день, для женщин с ожирением — 12-14 ккал/кг в день. Для женщин с недостатком веса потребность в калориях может составлять до 40 ккал/кг в день.

После определения потребности в калориях она должна быть распределена между основными приёмами пищи и перекусами для того, чтобы сгладить постпрандиальные пики. Количество углеводов не должно превышать 40% от общей калорийности при условии регулярных проверок на отсутствие кетоза.

Типичный план питания для пациенток с ГСД включает три основных приёма пищи умеренного размера и от 2 до 4 перекусов. У многих женщин возникает потребность внесения индивидуальных корректировок плана питания по результатам контроля постпрандиальной ГК. Постпрандиальная ГК непосредственно зависит от количества углеводов в приёме пищи или перекусе, поэтому высота постпрандиального пика может регулироваться уменьшением количества углеводов в конкретном приёме пищи. Лучше ограничивать употребление хлеба, риса, зерновых продуктов, макаронных изделий, омлетов, картофеля, сладких фруктов и соков. Сложные сахара (крахмалы зерновых и овощных продуктов) требуют времени на переваривание и потому повышают уровень глюкозы медленнее, чем простые (глюкоза, сахар).

Оставшиеся калории распределяются между белками (ориентировочно не более 20% калоража) и жиры (40% от общего калоража). Количество насыщенных жиров (масло, сало) не должно превышать 7% от общей калорийности рациона. Белковые компоненты должны быть равномерно распределены по всем приёмам пищи и перекусам для обеспечения сытости. Перед сном может понадобиться небольшой перекус для недопущения появления кетонов ночью. Изменения в план питания должны вноситься постоянно по результатам самоконтроля ГК, наличия аппетита, скорости набора веса.

В случае использования инсулина у пациентки важным становится равномерность потребления углеводов для облегчения изменений в дозе инсулина.

После назначения диеты необходимо следить за динамикой изменения веса. Исследование 31 тысячи женщин с ГСД показало, что те из них, кто имел адекватный (в соответствии с рекомендациями Института Медицины) набор веса, имели лучшие исходы беременности. Набравшие избыточный вес имели увеличенные риски рождения крупного ребёнка, преждевременных родов, кесарева сечения. Набор веса ниже оптимального увеличивал вероятность того, что терапия ГСД будет успешной без применения лекарственных препаратов, и уменьшал риски рождения крупного ребёнка, однако в полтора раза увеличивалась частота рождения маленьких для своего гестационного возраста детей.

Снижение веса во время беременности обычно не рекомендуется, хотя есть определённые разногласия в части применения этого положения к женщинам с выраженным ожирением. Независимо от наличия ГСД ожирение у матери способствует избыточному росту плода и зачастую ухудшает состояние нарушенной толерантности к глюкозе. Ограничение калорийности пищи может быть полезным в терапии женщин с избытком веса или ожирением при ГСД. У пациенток с ожирением (ИМТ больше 30 кг/м²) для снижения веса рекомендуется примерно 30% ограничение калорийности по сравнению с рекомендованным беременным женщинам без ожирения. Ограничение углеводов до уровня 40% от калоража улучшало контроль за нормогликемией и позволяло добиться лучших исходов беременности. Оставшийся калораж делится между белками и жирами. Применение такого рациона позволяет обеспечить должный контроль за увеличением веса без эпизодов кетоза.

Диетотерапия для уменьшения рисков макросомии

Гестационный СД наиболее сильно сказывается на весе и телосложении ребёнка при рождении. Дети матерей с диабетом значительно чаще бывают крупными для своего гестационного возраста.

К сожалению, макросомия не может быть предотвращена только диетическими мероприятиями. Исследования показывают, что доля женщин, требующих применения инсулина при лёгких формах ГСД, колеблется от 8 до 20%.

Некоторые эксперты предлагают применять диетотерапию и для тех женщин, которые, формально не соответствуя критериям ОГТТ для ГСД, имеют тем не менее тощаковые сахара выше 5 ммоль/л или иные отклонения в часовом или трёхчасовом ОГТТ, недостаточные для постановки диагноза. В исследовании НАРО было показано, что риски развития макросомии начинали увеличиваться после превышения уровней 4,2 ммоль/л для тощаковых, 5,8 ммоль/л для часовых и 5,0 ммоль/л для двухчасовых сахаров. Аналогичная, хотя и менее выраженная связь была отмечена для рисков развития преэклампсии и метаболических нарушений у плода.

Хотя нет данных, позволяющих доказать пользу диетотерапии при повышенных ГК, недостаточных для постановки диагноза ГСД, опыт применения диетотерапии у пациентов с ГСД заставляет считать такую гипотезу перспективной.

6.3 Мониторинг уровня глюкозы крови

Женщины с ГСД должны измерять уровень глюкозы в крови минимум четыре раза в день (натощак и через час или через два часа после основных приёмов пищи). Целью измерений является недопущение уровней гипергликемии, способных увеличить риски для плода. Результаты измерений должны записываться в дневник, в котором также нужно отражать информацию о питании. Данные дневника должны использоваться при анализе адекватности терапии и изучении типичных гликемических профилей в течение суток.

Множественные измерения ГК важны как для женщин, находящихся на диетотерапии, так и для получающих в дополнение к диете лекарственные препараты. Многие врачи разрешают пациенткам снизить частоту измерений ГК при условии

устойчивого достижения нормогликемии у тех пациенток, которые обходятся только диетой.

После широкого внедрения новых норм IADPSG ожидается, что более 18% беременных женщин получат диагноз ГСД. В этой ситуации становится важным разработка альтернативных подходов, не требующих столь частого измерения ГК. Впрочем, эта ситуация несколько облегчается тем фактом, что в общем количестве женщин с ГСД лишь малая доля пациенток нуждается в дополнительном к диетотерапии лечении.

Глюкометры

В прошлом глюкометры производили измерения по цельной крови, что не позволяло сравнивать результаты с лабораторными измерениями, всегда проводящимися в плазме. Большинство современных глюкометров измеряет уровень глюкозы непосредственно в плазме¹, или конвертирует результат измерения в цельной крови в плазму². Следует однако помнить, что уровень глюкозы в капиллярной крови несколько выше, чем в венозной, и разница между ними возрастает во время постпрандиального пика.

Время и частота самоконтроля

Большая часть диабетиков, использующих инсулинотерапию, контролируют ГК только до еды или до еды и после еды в зависимости от индивидуальных потребностей. Для женщин с ГСД мы рекомендуем измерение глюкозы сразу после пробуждения, и через час или через два часа после каждого приёма пищи, так как данные только о тощаковом уровне глюкозы не позволяют обеспечить эффективную инсулинотерапию. Научных данных, позволяющих рекомендовать выбор часового или двухчасового интервала, в настоящее время недостаточно. Применение систем мониторинга позволяет оценить время постпрандиального пика, однако необходимы дополнительные исследования того, как учёт этой информации влияет на исходы беременности.

Исследования показали, что измерение ГК натощак и через час после еды более выгодно для беременной по сравнению с измерением только ГК натощак:

- Гликемический контроль в группе с измерением натощак и через час был лучше (ГГ 6,5%), чем в группе с только тощаковыми замерами (ГГ 8,1%)
- Частота рождения крупных детей была меньше (12% и 42% соответственно)
- Необходимость КС по причине несоответствия размеров таза матери размеру головки ребёнка была меньше (12% и 36% соответственно)

При какой ГК переходить на инсулин?

В научной литературе нет определённой позиции относительно того, каков уровень ГК, при котором недостатки, связанные с инсулинотерапией, начинают

¹Отделяя её полимерными микрофильтрами от форменных элементов крови

²Путём умножения показания для капиллярной цельной крови на усреднённый коэффициент 1,12

явно перевешиваться выгодами начала применения инсулина. ADA рекомендует следующие уровни ГК, при превышении которых необходимо начинать инсулинотерапию больной ГСД:

1. Уровень глюкозы натощак не более 5,3 ммоль/л
2. Уровень глюкозы через час после еды не более 7,8 ммоль/л
3. Уровень глюкозы через 2 часа после еды не более 6,7 ммоль/л

При этом ADA не формулирует в явном виде, какое количество превышающих эти уровни значений ГК должно быть накоплено для принятия решения о начале инсулинотерапии. Некоторые врачи рекомендуют делать это после получения двух превышений любого из уровней за период в 14 дней, другие ожидают более устойчивых нарушений, особенно при наличии оснований полагать, что работа с пациентом в части соблюдения диеты ещё может принести результат.

ACOG предлагает очень похожие уровни, при нарушении любого из которых следует принятие решения об инсулинотерапии:

1. Уровень глюкозы натощак не более 5,3 ммоль/л
2. Уровень глюкозы через час меньше 7,2-7,8 ммоль/л
3. Уровень глюкозы через 2 часа не более 6,7 ммоль/л

Гликированный гемоглобин

ГГ может выступать как полезный вспомогательный тест оценки гликемического контроля во время беременности. При наблюдении группы пациентов с диагнозом ГСД, поставленным на ранних стадиях беременности (5–20 неделя), и у которых начальный уровень ГГ превышал 7% (в среднем составляя 8,8%), средняя скорость падения ГГ при начале активного лечения составляла примерно 0,5% в неделю в течение первых 4 недель. Следуя новой классификации IADPSG, этим пациенткам пришлось бы поставить диагноз «явный диабет», так как их начальный ГГ был выше 6,5%. Остаётся неясным, насколько полезно проводить частое измерение ГГ при ГСД, если начальный уровень ГГ будет ниже, чем указанный.

Также нужно отметить, что уровень ГГ у беременных несколько ниже, во-первых, из-за более тщательного контроля гликемии, и во-вторых, по физиологическим причинам в первой половине беременности, из-за повышения скорости производства эритроцитов и их обновления в организме. Кроме того, на уровень ГГ влияет расовая принадлежность пациентки (ГГ выше у представительниц негритянских, латиноамериканских и азиатских народов по сравнению с европеоидами) и состояние железодефицита (хроническая ЖДА, лечение анемий препаратами железа).

6.4 Мониторинг кетонурии

Обычно мы не контролируем в постоянном режиме наличие кетонов в моче у женщин с ГСД. Данные о влиянии кетонурии на когнитивное развитие плода противоречивы.

Диабетический кетоацидоз нечасто наблюдается у женщин с ГСД. Он характерен при СД1 и, реже, при СД2, в ситуациях крайнего стресса (например, серьёзной инфекции, травмы, сердечно-сосудистых и других неотложных состояний). Общее правило гласит, что пациентки с диабетом должны определять присутствие кетоновых тел в моче в случаях превышения ГК уровня 11,1 ммоль/л, во время болезней или стресса, или при наличии симптомов, часто сопровождающих кетоацидоз (тошнота, рвота, боль в животе).

Наличие кетоновых тел в моче необязательно означает, что у пациентки развился кетоацидоз. Кетонурия показывает, что пациентка находится в катаболическом состоянии (то есть питание организма происходит за счёт распада накопленных запасов) и разлагает жир, что может наблюдаться у любого человека на низкокалорийной диете. У беременных повышение уровня β -гидроксибутирата (одного из кетоновых тел) при 12–18 часовом голодании происходит быстрее, чем у небеременных. Неизвестно, как сказывается повышение вследствие этого процесса на состоянии плода. Некоторые исследования показали, что неправильное питание матери с диабетом на ранних стадиях беременности может негативно влиять на развитие нервной системы и поведенческие характеристики ребёнка. В одном из исследований было показано, что увеличение уровня β -гидроксибутирата в плазме связано с повышением риска развития когнитивных нарушений у ребёнка у женщин с диабетом, ГСД или без диабета. Однако в подобных исследованиях очень трудно доказать, что именно кетоз, а не какое-либо иное отклонение метаболических характеристик у матери, был причиной такой связи. Тем не менее, мы считаем разумным рекомендовать беременным как с ГСД, так и без него, воздерживаться от продолжительного голодания.

6.5 Физическая активность

Кардиоваскулярные тренировки помогают улучшить гликемический контроль за счёт увеличения чувствительности тканей к инсулину. В результате как тощаковые, так и постпрандиальные уровни ГК уменьшаются, и у некоторых пациенток с ГСД удаётся обойтись без инсулина. Циклический тренинг с отягощениями также показал себя эффективным средством.

В одном исследовании было показано, что кардиоваскулярная фитнес-программа, проводимая три раза в неделю по 20–30 минут, позволила нормализовать глюкозотолерантность. Средняя ГК натощак снизился до 3,1–3,6 ммоль/л, средний уровень ГК после провокативного теста с 50 г глюкозы снизился до 5,9 ммоль/л. В другом исследовании применение велосипеда-лигерада³ позволило без применения инсулина снизить уровни ГК до таковых у пациенток с ГСД на инсулине и обеспечить сравнимые с ними исходы беременности. Исследования также подтвердили безопасность тренировок при ГСД.

Уровень нагрузок при таких тренировках у пациенток с ГСД должен быть дополнительно изучен. Тем не менее, основываясь на результатах упомянутых исследований, ADA рекомендует применять умеренные тренировочные программы у женщин с ГСД при отсутствии медицинских и акушерских противопоказаний к физическим нагрузкам такой интенсивности.

³ Велосипед, позволяющий велосипедисту ехать полужёла или лёжа на спине

6.6 Лекарственная терапия

Если не удаётся обеспечить нормогликемию только применением диеты, то необходимо подключить применение сахароснижающих препаратов. У беременных пациенток имеется два возможных варианта: использование инсулина и некоторых аналогов инсулина (это единственный рекомендуемый вариант в США) и применение избранных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), практикуемое в некоторых странах.

Для назначения инсулина не обязательно госпитализировать пациентку. Однако если обучение технике введения инсулина, изменению дозы при использовании терапии с множественными уколами, освоение самоконтроля и анализа его результатов вызывают сложности у пациентки при амбулаторном консультировании, госпитализация может оказаться экономически оправданной. Мы не используем помповую инсулинотерапию у беременных с ГСД, поскольку нет научных данных, доказывающих, что помпы необходимы или более эффективны по сравнению с традиционной терапией. Стоимость помп не оправдывается при коротком использовании только на время беременности.

Инсулин

Женщины с ГСД должны быть переведены на инсулинотерапию при невозможности обеспечить целевые уровни ГК применением одной диеты. Кроме того, исследования показали, что назначение инсулина у подгруппы пациенток с косвенными признаками гиперинсулинемии плода (например, окружность живота плода, превышающая 75 перцентиль по данным УЗИ в начале 3 триместра) позволяет адресно снижать риски рождения макросомного ребёнка, применяя терапию только у тех, кому она действительно необходима. Для женщин, у которых плод имеет большую окружность живота, назначение инсулина действительно снижает риски макросомии даже при нормальной или умеренно повышенной гликемии. Верно и обратное: допустимо снижать частоту самоконтроля ГК и откладывать переход на инсулин у женщин, окружность живота плода которых меньше 75 перцентиля. Отказ от назначения инсулина при отсутствии признаков увеличения соматических размеров уменьшает риски ятрогенной (вызванной действиями врача) задержки развития плода.

Дозы инсулина различаются у разных пациенток из-за различий в степени выраженности ожирения, национальных различий, степени гипергликемии и других причин, но исследования показывают, что в среднем суточная доза, необходимая для нормализации гликемии, колеблется от 0,7 до 2 ед/кг беременного веса. Дозы и тип применяемого инсулина выбираются исходя из особенностей нарушения гликемии, обнаруженных у пациента. Мы предпочитаем начинать терапию с простейших режимов, усложняя их по мере необходимости достижения каких-либо специфических целей у данной пациентки. Обычно у пациентки с преимущественно постпрандиальными эпизодами гипергликемии мы назначаем стартовую дозу в 30 единиц инсулина (10 ед инсулина быстрого действия и 20 ед инсулина средней продолжительности действия) независимо от веса, и вводим эту дозу утром перед завтраком. Если диагноз ГСД поставлен и инсулинотерапия начата до третьего триместра, то мы начинаем с половины указанной дозы, так как инсули-

норезистентность во втором триместре ещё не достигла максимума. Соотношение «инсулин средней продолжительности»/«инсулин быстрого действия» выбрано в пропорции 2:1, поскольку именно таким оно является у здоровой беременной в третьем триместре.

Если уровень ГК после ужина повышен, то перед ужином можно назначить дополнительную инъекцию короткого инсулина. Если тощаковый уровень ГК повышен, то перед ужином или перед сном может быть назначена дополнительная инъекция инсулина средней продолжительности. Иногда для нормализации ГК после обеда требуется дополнительная инъекция короткого инсулина перед обедом, что доводит общее количество уколов до четырёх. Как показывают исследования, четырёхразовое введение инсулина улучшает гликемический контроль и исход беременности в сравнении с двухразовым, хотя и не всегда влияют на частоту макросомии. По результатам контроля ГК в стартовые дозировки инсулина необходимо вносить корректировки. Обычно их шаг составляет 10–20% от корректируемой дозы, с применением большего шага у пациенток с ожирением, так как вероятность развития гипогликемии у них мала.

Коррекция дозы строится на частом самоконтроле ГК пациенткой. Для оптимизации терапии обычно требуется от 4 до 6 замеров каждый день (натощак, через час или через два часа после еды, и иногда — перед обедом и перед ужином), это также позволяет плавно изменять дозы инсулина при изменении потребности с ростом срока беременности. Вынашивание двойни у пациенток с ГСД может потребовать увеличения потребности в инсулине примерно вдвое.

Гипогликемия вне периодов питания у пациенток с ГСД встречается редко. Она должна немедленно купироваться потреблением смешанного белково-углеводного перекуса (10–20 г). Использование чистого сахара у таких пациенток приводит к быстрому повышению ГК. За которым следует быстрое его снижение. Использование смешанного перекуса сглаживает такой перепад. После снятия симптомов гипогликемии может понадобиться контроль ГК и назначение дополнительной инъекции инсулина в случае употребления избыточного количества углеводов в перекусе. При систематическом повторении симптомов гипогликемии в одно и то же время более 2 раз необходима соответствующая коррекция основной дозы инсулина.

Альтернативный подход к инсулинотерапии, немного более сложный, но более результативный у пациенток с ГК, плохо контролируемой более простыми методами, описан далее:

1. Если ГК натощак превышает норму, назначается инсулин средней продолжительности (например, НПХ инсулин) перед сном в стартовой дозе 0,2 ед/кг веса.
2. Если постпрандиальная ГК превышают норму, перед едой назначается инсулин аспарт (новорапид) или инсулин лизпро (хумалог) в дозе 1,5 ед на каждые 10 г углеводов на завтрак или 1 ед на каждые 10 г углеводов на обед или ужин.
3. Если и перед едой и после еды ГК превышает норму или если не удаётся сгладить постпрандиальные пики без появления голодного кетоза, то используется 6-разовое введение инсулина. Суммарная стартовая доза составляет 0,7 ед/кг до 12 недели включительно, 0,8 ед/кг с 13 до 26 недели, 0,9

ед/кг с 26 по 36 неделю и 1,0 ед/кг с 36 недели и до родов. При выраженном ожирении дозы могут быть увеличены до 1,5–2,0 ед/кг веса для преодоления инсулинорезистентности, вызванной ожирением и беременностью.

Инсулин делится на дозы по следующей схеме: 50% на дозу НПХ инсулина (трижды равными инъекциями перед завтраком, обедом и ночным сном) и 50% на дозу короткого инсулина перед едой (трижды инъекциями перед завтраком, обедом и ужином).

Выбор вида инсулина

Использование препаратов инсулина с минимальной антигенностью может минимизировать проникновение антител к инсулину через плацентарный барьер. Человеческий инсулин является наименее иммуногенным среди коммерчески доступных препаратов инсулина. Три быстродействующих аналога человеческого инсулина сравнимы по иммуногенности с человеческим, однако только инсулины лизпро и аспарт изучались при беременности и были признаны безопасными, минимально проходящими через плаценту и не являющимися тератогенными. Исходы беременностей, которые велись на аспарте и лизпро, сопоставимы с исходами беременностей, в которых применялся человеческий инсулин. Применение этих двух аналоговых инсулинов позволяет более эффективно справляться с постпрандиальными колебаниями ГК и не допускать отложенной постпрандиальной гипогликемии.

Аналоги инсулина длительного действия (гларгин и детемир) не изучались достаточно интенсивно при беременности, хотя сейчас близко к завершению международное клиническое испытание инсулина детемир у беременных с СД1. Изучение *in vitro* показало, что гларгин не проникает через плаценту, однако ряд исследователей по-прежнему сомневается, что этот же эффект наблюдается *in vivo*. Основываясь на имеющихся на настоящий момент данных, мы предпочитаем использовать у беременных с ГСД инсулин НПХ в качестве инсулина средней продолжительности действия. Многочисленные исследования подтвердили его безопасность и эффективность в этой роли. Дозы НПХ при беременности можно менять часто, быстро реагируя на изменение потребности пациентки.

Пероральные сахароснижающие средства

Обзор, подготовленный университетом Джона Хопкинса, предоставил доказательства того, что уровень глюкозы у матери при использовании ПССП не отличается от уровня глюкозы при использовании инсулина. Также было доказано, что на текущий момент достоверно не известно о повышении рисков отрицательных исходов беременности при использовании глибурида, акарбозы и метформина в терапии по сравнению с использованием инсулина. Эти выводы были подтверждены другим независимым исследованием. Однако недостаточно большое количество пациенток и некоторые методологические недостатки исследований не позволяют использовать эти исследования для однозначных выводов.

В США ADA и ACOG не одобрили использования ПССП во время беременности, и такое использование этих препаратов запрещено FDA. Мы в целом согласны с таким подходом, однако считаем, что глибурид может быть разумной альтернативой

для женщин, которым не удаётся скомпенсироваться только диетой и которые отказываются от инсулина или не могут соблюдать режим его применения⁴.

6.7 Некоторые родовые и послеродовые аспекты ГСД

Контроль уровня глюкозы

Необходимо избегать эпизодов гипергликемии у матери во время родов с целью сокращения рисков ацидоза плода и неонатальной гипогликемии. Риск развития метаболических нарушений у новорождённого (гипогликемия, гипербилирубинемия, гипокальцемика, эритремия) связан с уровнем гипергликемии матери до родов и во время родов и увеличивается пропорционально росту уровня глюкозы.

Контрацепция

Хотя для женщины с СД приемлемы практически любые способы контрацепции (см. стр. 16), для кормящих матерей может потребоваться более внимательный выбор вариантов. В частности, наименее влияющими на вскармливание являются барьерные методы. Также применимы внутриматочные методы, и, с определёнными оговорками, использование прогестина.

Пероральные контрацептивы с эстрогеном и прогестином могут использоваться у женщин, имевших в анамнезе ГСД при условии отсутствия иных противопоказаний.

Использование пероральных контрацептивов с чистым прогестином у пациенток с ГСД в анамнезе было связано с увеличением частоты заболевания СД2. В частности, такой эффект отмечался в одном исследовании, изучавшем применение чистого прогестина для контрацепции у латиноамериканок с ГСД в анамнезе. Однако неясно, применимы ли эти результаты к женщинам других этнических групп.

6.8 Что будет дальше?

Большинство женщин с диагнозом ГСД после родов возвращаются к нормогликемии. Однако у них повышен риск повторных эпизодов ГСД, преддиабета (нарушения толерантности к глюкозе или нарушения гликемии натощак), и манифестации сахарного диабета в течение пяти лет после родов.

От трети до двух третей женщин с ГСД будут иметь повторный диагноз ГСД во время следующей беременности. В исследовании 65 тысяч беременных было определено, что риски получить ГСД во время второй беременности составляют 41% у женщин с ГСД во время первой беременности против 4% у женщин, не имевших ГСД в первую беременность. Частота появления повторного ГСД выше

⁴Здесь необходимо заметить, что в России использование любых пероральных сахароснижающих препаратов во время беременности также запрещено. По этой причине более детальное рассмотрение практики использования некоторых избранных ПССП, разрешённого в отдельных странах при беременности, мы опускаем, отсылая интересующихся к научной литературе.

у более старших женщин, больше рожавших женщин, и у имевших больший вес между беременностями. Также с повышенным риском заболевания повторным ГСД были связаны такие предикторы как высокий вес ребёнка при предыдущих родах и больший вес матери перед беременностью.

Долгосрочные риски

Наличие ГСД является предиктором увеличенного риска развития СД2, СД1 и сердечно-сосудистых заболеваний. У 20% женщин с ГСД сохраняются нарушения толерантности к глюкозе в первое время после родов. Исследования показывают, что у женщин с ГСД в 7,5 раз повышен риск развития СД 2 типа. Риск заболевания в первые пять лет был выше в 4,7 раза по сравнению с женщинами без ГСД, а риск заболеть в течение более чем 5 лет — в 9,3 раза выше. Исследование заболеваемости в популяции показало, что частота СД2 у женщин с ГСД во время беременности составила 3,7% в течение 9 месяцев после родов, 4,9% в течение 15 месяцев, 13,1% в течение 5 лет, 18,9% в течение 9 лет после родов против 2% у женщин, не имевших ГСД. Среди женщин с явным сахарным диабетом от 10 до 31% рожавших имели диагноз ГСД во время беременности.

Окружность талии и ИМТ являются наиболее сильными антропометрическими предикторами развития СД2 у женщин с ГСД в анамнезе. Сахарный диабет 2 типа развивается у 50–75% женщин с ГСД, имеющих ожирение против 25% среди женщин с ГСД, вернувшихся к нормальному весу после родов. Другими выраженными риск-факторами являются необходимость назначения инсулина при беременности и постановка диагноза ГСД на ранних сроках беременности (ранее 24 недели). Дополнительными риск-факторами сохранения нарушенной толерантности к глюкозе и манифестации СД являются обнаружение антител (GAD или IA-2), высокие уровни тощаковой ГК во время беременности и сразу после неё, высокий тощаковый уровень ГК при постановке диагноза ГСД, высокая ГК при проведении ОГТТ, неонатальная гипогликемия, наличие ГСД более чем при одной беременности. Количество родов, рождение крупных детей, наличие диабета у родственников первой степени родства были менее коррелированы с развитием диабета в последующее после родов время.

ГСД также связан с повышением рисков заболеть сахарным диабетом 1 типа, особенно в популяциях с высокой заболеваемостью СД1. Наличие специфических HLA-аллелей (DR3 или DR4) и наличие антител ICA говорят о предрасположенности к развитию СД1. Диагноз ГСД у худых беременных, необходимость перехода на инсулин для терапии ГСД, эпизоды диабетического кетоацидоза во время беременности, гипергликемия после родов также говорят о наличии нераспознанного СД1 или высокого риска его развития.

У женщин с ГСД в анамнезе повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, причём их появление происходит в более раннем возрасте по сравнению с не имевшими диагноза ГСД. Даже лёгкие степени нарушения метаболизма глюкозы, например, положительный тест с провокацией 50 г глюкозы при нормальном последующем ОГТТ, указывают на женщин с повышенным риском развития в будущем сердечно-сосудистых заболеваний. Насколько этот риск связан с одновременным развитием СД 2 типа, остаётся неясным.

Медицинское наблюдение и профилактика СД2

ACOG, ADA и Пятая международная конференция по ГСД рекомендуют долгосрочное наблюдение за женщинами, имевшими во время беременности ГСД.

Все женщины с диагнозом ГСД во время беременности должны проходить двухчасовой ОГТТ через 6–12 недель после родов. Нарушения уровня тощаковых сахаров являются диагностическим признаком (диагноз «диабет» в случае превышения уровня 7 ммоль/л, нарушение гликемии натощак (НГН) при уровнях от 5,5 до 6,9 ммоль/л), однако чувствительность этого метода для постановки диагноза «диабет» невысока. В случае, если уровень глюкозы через 2 часа находится в диапазоне 7,8–11,1 ммоль/л, ставится диагноз «нарушенная толерантность к глюкозе» (НТГ). Эти два состояния (НГН и НТГ) часто называют преддиабетом.

Женщины, имеющие отклонения в ОГТТ, классифицируются как имеющие преддиабет или явный сахарный диабет. У пациенток с преддиабетом необходимо оценивать риск последующего развития явного СД и обсуждать с ними варианты терапии (только диета, подключение метформина). Таким пациенткам необходимо стремиться уменьшить свой вес до идеального применением диеты и физнагрузок и, кроме того, они должны избегать применения препаратов, влияющих на толерантность к глюкозе (например, глюкокортикоидов). Эти пациентки должны ежегодно оценивать свой гликемический статус с проведением необходимых анализов.

Женщины, имеющие явный СД, должны проходить соответствующее обучение и получать терапию. Также необходимо консультирование такой пациентки по вопросу контрацепции и планирования последующих беременностей.

Женщины с диагностированным преддиабетом или диабетом должны осознавать важность хорошего метаболического контроля ещё до наступления следующей беременности.

Женщины с нормальной толерантностью к глюкозе должны быть предупреждены о повышенном риске развития ГСД при последующих беременностях, а также СД2 в будущем. Соответствующие изменения образа жизни (снижение веса, физическая активность) являются необходимыми для снижения вероятности развития этих заболеваний. Своевременная терапия ПССП (мефтормин, пиоглитазон) также может способствовать предотвращению развития СД2. Исследования показали, что как изменение образа жизни, так и терапия метформином снижали риск СД2 вдвое, при этом метформин был значительно менее эффективен, чем изменение образа жизни, у рожавших женщин без диагноза ГСД в анамнезе.

Долгосрочное наблюдение за такими пациентками является крайне важным. Повторная оценка гликемического статуса должна проходить не реже одного раза в три года. Более частая оценка может понадобиться у женщин, планирующих снова забеременеть.

У женщин, которые не проходили по какой-либо причине скрининга на ГСД, но у которых по результатам родов есть основания предполагать имевшийся ГСД, также необходимо проводить ОГТТ после родов. Однако у них негативный результат ОГТТ говорит только об отсутствии СД1, СД2 или преддиабета на момент проведения теста, и ничего не говорит о наличии или отсутствии ГСД во время прошедшей беременности.

Глава 7

Акушерское ведение беременности при гестационном СД

7.1 Цели акушерской помощи при ГСД

Пациентки с ГСД требуют большего, чем обычно, внимания акушеров, которое должно быть обращено на идентификацию состояний, ухудшающих исход беременности с ГСД, и минимизацию их последствий. Ключевым инструментом снижения частоты и тяжести этих состояний является хороший гликемический контроль. В отличие от женщин с прегестационным СД, пациентки с ГСД обычно не имеют выраженных сосудистых осложнений или повышенного риска рождения детей с дефектами развития. Наиболее часто при ГСД встречаются следующие состояния:

- Макросомия (крупный размер плода). Рандомизированные клинические испытания многократно демонстрировали, что гипергликемия у матери значительно увеличивает шансы женщины родить макросомного или крупного для своего гестационного возраста ребёнка, а избыточный набор веса матерью (более 18 кг) удваивает этот риск. Макросомия, в свою очередь, связана с увеличением риска оперативных родов (КС или инструментальных влагалищных) и ухудшения прогнозов для ребёнка, связанных с такими проблемами как дистоция плечиков, повреждение плечевого сплетения и перелом ключицы. Асимметрия туловища (диспропорция размеров плеч или живота и размеров головы) у детей матерей с диабетом также увеличивает эти риски.
- Преэклампсия. У женщин с ГСД выше риск развития преэклампсии, что в какой-то мере можно объяснить повышенной инсулинорезистентностью. В нескольких исследованиях отмечена значительная связь между инсулинорезистентностью в середине беременности и развитием преэклампсии даже при отсутствии ГСД.

- Многоводие. Хотя многоводие довольно типично у женщин с ГСД, оно тем не менее не связано с существенным повышением рисков осложнений или смерти плода.
- Мертворождение. Плод матери с ГСД предположительно имеет большие шансы внутриутробной смерти. Этот риск прежде всего определяется плохим гликемическим контролем.
- Неонатальные осложнения. Новорождённые у матерей с ГСД имеют повышенные риски гипогликемии, гипербилирубинемии, гипокальцемии, эритремии и респираторного дистресс-синдрома.

Риски, связанные с ГСД, затрагивают не только беременность и послеродовой период. ГСД влияет на риски развития у ребёнка во взрослом возрасте ожирения, нарушенной толерантности к глюкозе или метаболического синдрома. ГСД также является маркером последующего развития СД2 и связанных с диабетом сердечно-сосудистых заболеваний у матери.

7.2 Сопровождение беременности при ГСД

Мониторинг и контроль за уровнем ГК является ключевым компонентом успешного ведения любой беременности, осложнённой диабетом.

Оценка состояния плода в антенатальный период

В литературе недостаточно данных рандомизированных клинических исследований, оценивавших различные способы антенатальной диагностики. На практике чаще всего проведение антенатальной диагностики определяется степенью выраженности ГСД (т.е. удаётся ли достичь нормогликемии диетой и упражнениями или необходимо подключать фармпрепараты) и наличием других факторов риска (возраст матери, выкидыши в анамнезе, различные осложнения, например, гипертоническая болезнь). Время начала оценки в третьем триместре, частота оценки, набор используемых тестов различаются в зависимости от лечебного учреждения и позиции врача.

Эксперты полагают целесообразным проводить оценку у пациенток с ГСД класса А2¹ (для компенсации требуется инсулин или ПССП) по той же схеме, что и у пациенток с прегестационным СД или с другими осложнениями, повышающими риски неблагоприятных исходов беременности. Таким женщинам оценка проводится обычно два раза в неделю, начиная с 32 недели.

Для пациенток с ГСД класса А1 (компенсация достигается только диетотерапией), не имеющих иных осложнений беременности (макросомия, преэклампсия, задержка развития плода, многоводие или маловодие) риск выкидыша не повышен и поэтому оценка состояния плода с применением нестрессового тестирования или биофизического профилирования обычно не проводится.

¹По классификации П.Уайт, см. стр. 27

Оценка развития плода

Определение ускоренного развития плода может быть полезным для идентификации:

- Пары мать – дитя, для которой может оказаться полезной индукция родов до момента, когда плод станет слишком большим.
- Пары мать – дитя, для которой может оказаться полезной индукция родов до момента, когда плод станет слишком большим.
- Пары мать – дитя, которой может потребоваться плановое КС, когда плод начинает превышать определённый пороговый размер.
- Беременных, у которых гликемический контроль неоптимален.

К сожалению, надёжных методов оценки развития плода не существует, все известные методы или недостаточно чувствительны, или недостаточно специфичны, особенно для определения крупного для своего гестационного возраста плода. В одном исследовании беременных женщин с диабетом, получающих инсулин, было показано, что УЗИ-оценка веса плода должна превышать 4800 г, чтобы существовала по крайней мере 50% вероятность, что действительный вес при рождении составит 4500 г и более. Исследования у небеременных дают схожие результаты. Исследователи стараются найти новые методы оценки, но пока ни один из предложенных экспериментальных методов не превзошёл двумерного УЗ исследования.

В свете всех этих ограничений используется довольно большой набор методов, начиная от разового УЗИ на 36 неделе для оценки вероятности макросомии до частых УЗИ для мониторинга роста плода (например, на 28, 32 и 36 неделе). Как и в ситуации с антенатальной оценкой, некоторые врачи не следят за ростом плода по данным УЗИ у женщин с ГСД класса А1 (компенсация только диетой) и нормогликемией из-за опасений, что ложноположительные результаты заставят врача принять неправильные решения, осложняющие исход родов.

Время родов

Одним из ключевых вопросов при ведении женщин с ГСД является вопрос о том, нужна ли индукция родов, и если да, то когда. Наибольшая потенциальная выгода от индукции — недопущение мертворождения на поздних сроках и снижение частоты осложнений родов, вызванных большим размером плода (дистоция плечиков, КС). Потенциальными недостатками являются риски индукции (необходимость КС при неудавшейся индукции, тахисистолия, ятрогенная, т.е. искусственно созданная врачом, недоношенность). Данных для рекомендаций, основанных на клинических исследованиях времени родов, пока недостаточно.

Единственное исследование, оценивавшее время родов у беременных с диабетом включало 200 женщин с неосложнённым инсулинопотребным диабетом (13 прегестационных и 187 гестационных). Избирательная индукция на 38 неделе была более предпочтительной в сравнении с выжидательным подходом благодаря меньшей частоте рождения крупных для своего гестационного возраста детей (10% и 23% соответственно), меньшим количеством дистоций плечиков (0% и 3%

соответственно), меньшей частотой КС (25% и 31% соответственно). В группе с выжидательным подходом роды состоялись в среднем на неделю позже, и у 50% женщин в ней всё равно потребовалась индукция, но уже по акушерским показаниям.

Когортное исследование родов у женщин с ГСД на инсулине показало, что пациентки с избирательной индукцией на 38–39 неделе имели значительно меньшую частоту дистоции плечиков у плода по сравнению с теми, кто был в группе с выжидательным подходом (1,4% против 10%). Риск КС в группе с индукцией родов повышен не был.

Ещё одно доказательство было получено в исследовании, сравнивавшем исходы беременностей при стандартном ведении и при так называемом активном ведении. В группе с активным ведением роды индуцировались на 8 дней раньше срока. Частота случаев, в которых потребовалось КС, была в 4 раза ниже в группе с активным ведением. Средний срок проведения родов был в группе с активным ведением 38,9 недель и в стандартной группе 40,1 недель. В другом экспериментальном исследовании этой же техники активного ведения в группе с активным ведением частота помещения новорождённых в блок интенсивной терапии была почти в 5 раз ниже, а частота неосложнённых влагалищных родов составила 74% против 63% в стандартной группе.

На основании этих данных сложилась следующая практика: у беременных, которым при ГСД удаётся поддерживать нормогликемию только диетой и физнагрузками, к обсуждению возможности индуцированных родов надо приступать в начале 40 недели, и настоятельно рекомендовать проведение избирательной индукции с начала 41 недели. Такой подход снижает риски, связанные с переносенной беременностью.

Мы предлагаем пациенткам с ГСД, которые ведутся на инсулине или ПССП проводить индукцию родов на 39 неделе. Если у них имеются сопутствующие состояния, осложняющие течение беременности (например, гипертензия) и контроль гликемии в ходе беременности был неоптимальным, мы рекомендуем проводить роды на 38 неделе при условии подтверждения зрелости лёгких плода.

Плановое КС

У разных специалистов имеются разные взгляды на то, при каком сроке проводить плановое КС при повышенном риске родовой травмы из-за дистоции плечиков. По оценкам, при недиабетической беременности и ожидаемом весе плода более 4500 г необходимо провести 443 КС для недопущения одного случая постоянного повреждения плечевого сплетения. Оправдывает ли этот выигрыш повышенные риски такого количества КС, остаётся неясным. АCOG полагает необходимым у пациенток без диабета рассматривать вариант КС при ожидаемом весе плода более 5000 г. Однако рекомендация для случаев макросомии у диабетических матерей менее решительна: плановое КС «может быть рассмотрено» в этом случае при ожидаемом весе более 4500 г.

При консультировании пациенток необходимо обращать их внимание на следующие аспекты КС:

1. сложность точного предсказания веса при родах любым имеющимся методом,

2. влияние КС на исход текущей беременности,
3. влияние КС на ведение и исход последующих беременностей.

Если женщина с плодом весом более 4500 г решает предпринять попытку ЕР, мы проводим эту попытку под пристальным наблюдением врачей и осуществляем оперативные влагалищные роды только в том случае, когда головка плода нормально вышла во вторую стадию родов, так как инструментальные роды связаны с большим риском дистоции плечиков и повреждения плечевого сплетения.

Роды

Необходимо предпринимать меры по недопущению гипергликемии у матери во время потуг для сокращения риска ацидоза у плода и возникновения гипогликемии у новорождённого. Риски метаболических осложнений у новорождённого связаны с уровнем гипергликемии матери перед родами и во время родов, причём увеличиваются пропорционально степени гипергликемии.

Во время родов потребность в инсулине обычно снижается, так как потуги и особенно сокращения матки требуют расхода энергии, а потребление пищи в этот период обычно снижается. Женщины с ГСД, компенсируемым во время беременности только диетой, обычно не требуют назначения инсулина на время потуг и родов. Женщины с ГСД, которые компенсировались во время беременности с применением инсулина или ПССП, могут нуждаться во введении инсулина во время родов для поддержания нормального уровня ГК. Мы обычно проводим анализ ГК каждые 2 часа во время родов у таких пациенток и начинаем введение инсулина при превышении уровня 6,7 ммоль/л. Поскольку лёгкая гипергликемия менее опасна и проще устраняема, чем гипогликемия, обычно более целесообразно отказаться от инсулина долгого действия на время родов и использовать вместо него внутривенную инфузию инсулина короткого действия.

У пациенток, готовящихся к плановому КС, инсулин или ПССП в утро перед операцией отменяются и им не позволяется завтракать или пить напитки.

7.3 Послеродовое ведение и наблюдение

Женщины с ГСД обычно могут вернуться к нормальному пищевому режиму сразу после родов. Гипергликемизирующее действие гормонов плаценты прекращается практически сразу после родов, поэтому большинство женщин восстанавливает гликемию, имевшуюся до беременности, практически мгновенно. Однако из-за того, что некоторые случаи ГСД могут представлять собой нераспознанные случаи СД2, мы продолжаем проверять их ГК натощак и после каждой еды ещё в течение 24 часов после влагалищных родов или 48 часов после КС. Женщины с ГСД и с тощачковой ГК ниже 7 ммоль/л после родов могут возвращаться продолжать соблюдение умеренной диеты и режима физнагрузок до восстановления своего рекомендуемого веса. При обнаружении повышенной ГК требуется медицинское наблюдение и соответствующая терапия.

У женщин с диабетом, как прегестационным, так и гестационным, чаще по сравнению с женщинами без диабета наблюдаются случаи послеродовой депрессии.

Инсулиноterapia и гликемический контроль во время родов и в послеродовой период

При беременности, осложнённой сахарным диабетом, ключевой терапевтической целью является недопущение гипергликемии у матери, поскольку это состояние увеличивает риски развития ацидемии и неонатальной гипогликемии у новорождённого. Послеродовой гликемический контроль менее критичен, но, тем не менее, из-за риска гипогликемий у матери не сохраняет определённую важность. Управление уровнем ГК после родов представляет собой непростую задачу из-за сильных и быстрых изменений в гормональном фоне матери после рождения плаценты.

Уровень глюкозы матери при родах во многом определяется типом её диабета (СД1, СД2 или ГСД) и фазой родов (латентной или активной). У женщин с СД1 нет эндогенной продукции инсулина, в то время как пациентки с СД2 и ГСД имеют как правило достаточный уровень базального инсулина для того, чтобы избежать развития кетоза.

Латентная фаза характеризуется медленными (в течение часов) изменениями шейки матки и продолжительность этого процесса может сильно варьироваться. При индукции родов продолжительность латентной фазы может превышать 24 часа. При латентной фазе изменение метаболических потребностей матери минимально. Активная фаза сильно отличается: это период сравнительно быстрого расширения шейки, сопровождающегося опусканием плода по родовому каналу и рождением ребёнка. Этот процесс занимает несколько часов и представляет собой достаточно энергозатратную нагрузку для матери, из-за чего потребность в инсулине снижается.

В данной главе обзора мы будем предполагать, что женщина подошла к родам с хорошо контролировавшимся во время беременности сахарами крови. У женщин с плохо контролировавшимся прегестационным СД процесс родов может потребовать больших доз инсулина. В этом случае новорождённые часто испытывают тяжёлую и продолжительную гипогликемию из-за гиперплазии поджелудочной железы ребёнка и гиперинсулинемии, являющихся признаками диабетической фетопатии. Даже поддержание уровня глюкозы матери на нормальном уровне во время родов не может в этом случае предотвратить неонатальную гипогликемию, так как и гиперплазия, и гиперинсулинемия уже сформировались в ответ на долгосрочную гипергликемию матери во время беременности.

Управление гликемией во время родов

Большинство протоколов ведения больных с диабетом при родах построены на использовании комбинированной инфузии глюкозы и инсулина для поддержания целевых значений ГК. Каких-либо научных доводов для предпочтения одного протокола перед другим на настоящий момент не существует. Описываемая далее практика построена на результатах клинических наблюдений за пациентками с СД1 или смешанными группами пациенток с прегестационным и гестационным СД.

В прилагаемой таблице (см. табл. 5, стр. 83) описаны три протокола: протоколы 1 и 2 рекомендованы ADA. Они были разработаны для пациенток с прегестационным СД, однако могут использоваться и в случае ГСД. Третий протокол («протокол

с меняющимися растворами») был предложен в рандомизированном клиническом исследовании 2006 года для группы испытуемых, состоявшей преимущественно из пациенток с ГСД и некоторого количества пациенток с СД2, этот протокол не должен использоваться для женщин с СД1.

Целевые уровни ГК при родах

ACOG и Американский колледж эндокринологии (*The American College of Endocrinology, ACE*) рекомендуют поддерживать во время родов уровень глюкозы в диапазоне 3,9 — 6,1 ммоль/л. Эти целевые уровни ГК рекомендованы для пациенток с СД1, СД2 и ГСД. Эта рекомендация базируется на анализе исходов беременностей у пациенток преимущественно с СД1. Некоторые эксперты предлагают установить верхнюю границу на более низком уровне 5,6 ммоль/л для минимизации рисков гипогликемии у новорождённого, другие же допускают более мягкий вариант контроля с верхней границей до 7 ммоль/л, приводя экспериментальные данные о том, что риски гипогликемии при такой ГК невелики и судя по всему повышаются только после превышения уровня 8 ммоль/л. Уровень глюкозы матери, превышающий 10 ммоль/л безусловно связан с существенными рисками гипогликемии у новорождённого, такие уровни ГК допускать нельзя.

Потребности в глюкозе и инсулине во время родов

У пациенток с СД1, как показали специальные исследования, для поддержания нормогликемии в латентной фазе как спонтанных, так и индуцированных родов требуется инфузия инсулина. При входе в активную фазу потребность в инфузии инсулина падает почти до нуля, а потребность в инфузии глюкозы возрастает до примерно 2,5 мг/кг · мин для поддержания уровня глюкозы у матери на уровне 3,8 — 5 ммоль/л, что примерно в 8 раз превышает обычную потребность. Примерно такая же потребность в глюкозе наблюдается во время длительных и интенсивных физических нагрузок.

Контроль ГК

Быстрые изменения в уровне глюкозы и потребности в инсулине во время родов делают необходимым частый контроль уровня глюкозы в капиллярной крови. Стандартная схема контроля подразумевает измерение один раз в 2–4 часа во время латентной фазы и один раз в 1–2 часа во время активной фазы. При начале инфузии инсулина частота контроля должна быть увеличена до одного раза в час.

Женщины с ГСД, поддерживавшие нормогликемию во время беременности только за счёт диеты и физических упражнений, представляют собой исключение: у них во время родов инфузия инсулина обычно не требуется, поэтому измерение глюкозы в капиллярной крови проводится при поступлении и затем один раз в 4–6 часов.

Измерение глюкозы в капиллярной крови представляет собой удобный и в целом достаточно точный способ измерения при нахождении ГК в нормальном диапазоне. Случаи явной гипогликемии (<2,8 ммоль/л) или гипергликемии (>10

Глюкоза плазмы у матери, ммоль/л	Инсулин внутривенно, ед/час	Внутривенная инфузия
Протокол 1. Рекомендован Американским конгрессом акушеров-гинекологов АСОГ		
Начало родов	Не вводить	Начать инфузию физраствора
<3,9 или активные схватки	Не вводить	5% раствор декстрозы со скоростью 100-150 мл в час до достижения уровня глюкозы в капиллярной крови 5,6 ммоль/л
>5,6	Регуляр или другой инсулин короткого действия со скоростью 1,25 ед/час (10 ед инсулина на литр 5% раствора декстрозы со скоростью 125 мл в час)	
Протокол 2. Рекомендован для пациентов с СД1		
<3,9	0,0	При уровне глюкозы в капиллярной крови < 7,2 ммоль/л: 5% раствор декстрозы в лактатном растворе Рингера со скоростью 125 мл/час
3,9-5,0	0,5	
5,1-6,1	1,0	
6,2-7,2	2,0	
7,3-8,3	3,0	
8,4-9,4	4,0	При уровне глюкозы в капиллярной крови > 7,2 ммоль/л: лактатный раствор Рингера со скоростью 125 мл/час
9,5-10,6	5,0	
>10,6	Проверить кетоны	
Протокол 3: «Меняющиеся растворы». Для пациентов с ГСД, не использовать у пациентов с СД1		
≤5,6	Не вводить	5% раствор декстрозы со скоростью 125 мл в час до достижения уровня глюкозы в капиллярной крови 5,6 ммоль/л
5,6-7,8	Не вводить	Лактатный раствор Рингера со скоростью 125 мл/час до достижения уровня глюкозы в капиллярной крови 5,6 ммоль/л
> 7,8	Инфузия регуляра или другого инсулина короткого действия до достижения уровня глюкозы в капиллярной крови 5,6 ммоль/л	

Таблица 5: Протоколы ведения больных с диабетом при родах [2]

ммоль/л) должны получать немедленную адекватную терапию. Уровни глюкозы в капиллярной крови более переменчивы, кроме того, любой глюкометр имеет допустимую ошибку измерения в определённых диапазонах уровней глюкозы. Поэтому при выходе уровня за этот диапазон необходимо подтверждать результат измерения глюкометром путём проведения лабораторного анализа уровня глюкозы в плазме венозной крови.

Введение глюкозы внутривенно

Потребность в глюкозе в активной фазе родов быстро истощает запасы печени, что требует возмещения энергетических потерь. Поскольку обычное (энтеральное) питание матери в фазе активных родов зачастую ограничено, большинству пациенток с диабетом требуется внутривенное введение глюкозы.

Во время латентной фазы потребность в энергии может быть покрыта за счёт запасов печени при условии, что латентная фаза не затягивается. Некоторые протоколы ведения пациенток с СД1 подразумевают инфузию физраствора до тех пор, пока уровень глюкозы не упадёт до нижнего целевого предела 3,9 ммоль/л, и только затем — инфузию раствора глюкозы. Другие протоколы начинают инфузию глюкозы (5% декстроза со скоростью 100–125 мг в час) и инсулина (0,5 — 1,0 ед/час) одновременно. Обе стратегии являются эффективными и обеспечивают минимизацию рисков осложнений.

Введение глюкозы также важно для обеспечения оптимальной сократительной функции миометрия. Исследование нерожавших женщин показало, что назначение 5% или 10% декстрозы в физрастворе при родах значительно сокращало время схваток по сравнению с введением физраствора.

Введение инсулина

Инсулин вводится внутривенно и его дозы титруются в зависимости от того, насколько текущие уровни ГК отличаются от целевых. Чаще всего титрование проводится путём увеличения или уменьшения скорости введения инсулина (ед/час) в зависимости от того, насколько возрастают или убывают уровни ГК в капиллярной крови, измеряемые ежечасно. Другой способ состоит в добавлении 10 ед инсулина короткого действия к литру 5% раствора декстрозы в физрастворе. Введение такой смеси со скоростью 100–125 мл/час обычно обеспечивает потребности как в инсулине, так и в глюкозе у большинства женщин во время родов.

У женщин с ГСД, поддерживавших во время беременности нормогликемию только за счёт диеты и физнагрузок, введение внешнего инсулина во время родов обычно не требуется. Даже в тех случаях, когда при беременности требовалось введение инсулина для нормализации ГК, во время родов потребность в введении инсулина у пациенток с ГСД возникала крайне редко. Исследования показали, что доля женщин, требующих введения инсулина при родах для обеспечения ГК не выше 8 ммоль/л составила 2% среди пациенток с ГСД, компенсировавшихся диетой, и 3,5% среди пациенток, компенсировавшихся с помощью инсулина.

Инсулиноterapia при кесаревом сечении

Дозировка инсулина

При проведении планового КС, особенно у пациенток с СД1, роды должны быть запланированы на раннее утро. Пациентка должна сделать обычную дозу инсулина средней продолжительности действия накануне вечером, или продолжать обычный режим помповой терапии до поступления в родовое отделение. При использовании инсулина длительного действия (12 и более часов) доза вечернего инсулина должна быть уменьшена.

Утренняя доза инсулина не вводится, а пациентка ничего не ест и не пьёт. Однако если вмешательство задерживается до полудня и более, доза базального инсулина (в размере примерно трети от утренней дозы инсулина средней продолжительности действия) вводится при одновременной инфузии 5% раствора декстрозы во избежание кетоза. Уровень глюкозы крови постоянно контролируется. При необходимости вводится инсулин короткого действия для недопущения гипергликемии.

Мониторирование ГК

При длительном или осложнённом КС необходимо проводить мониторинг уровня глюкозы. Важно не допускать гипергликемии для сокращения рисков инфицирования операционных ран и метаболических нарушений у матери и ребёнка. Послеоперационные уровни ГК контролируются каждые 2 часа до стабилизации на уровне 3,8–8,3 ммоль/л, для устранения кетоза вводится 5% раствор декстрозы.

Для поддержания водно-электролитного баланса во время оперативного вмешательства используется физраствор, а не раствор глюкозы, чтобы не допустить гипергликемии.

Инсулиноterapia при индуцированных родах

Дозировка инсулина

Так же, как и при КС, индуцированные роды у пациенток с диабетом должны назначаться на раннее утро. Пациентка должна сделать обычную дозу инсулина средней продолжительности действия накануне вечером или продолжать обычный режим помповой терапии до поступления в родовое отделение. Дозы вечернего пролонгированного инсулина должны быть уменьшены в ночь перед вмешательством.

Глюкоза

Восполнение потерь энергии во время продолжительных индуцируемых родов необходимо, особенно в тех случаях, когда для созревания шейки требуется дополнительное время. Поскольку во многих родильных отделениях приём пищи и напитков во время родов запрещён, пациентке внутривенно капельно вводится 5–10% процентный раствор декстрозы при падении материнской ГК ниже уровней 3,3 – 5,6 ммоль/л. Как обсуждалось выше, некоторые протоколы предусматривают

одновременное введение глюкозы и инсулина, особенно у женщин, которые были на инсулине во время беременности.

Мы разрешаем пациенткам принимать пищу во время латентной фазы, когда созревание шейки может затянуться на 8–12 и более часов, а риск срочного оперативного вмешательства во время родов невелик (т.е. при сердечной деятельности плода 1 категории, нормальных размерах плода, нормальном амниотическом индексе). Во время латентной фазы мы даём таким пациенткам малокалорийный (1200–1400 ккал) рацион с одновременным введением необходимой для нормализации текущей ГК и покрытия поступивших углеводов дозы инсулина. Введение глюкозы внутривенно в латентной фазе в таких случаях, как правило, не требуется.

Уровень глюкозы в капиллярной крови проверяется перед едой и после неё с обычными для замеров временем и частотой до начала активной фазы, после чего пациентка переводится на описанный выше порядок мониторинга.

7.4 Послеродовое сопровождение

Период непосредственно после родов

После рождения плаценты состояние инсулинорезистентности, которое характеризовало беременность у пациентки с диабетом, быстро исчезает. Женщины с ГСД нуждаются в тщательном и частом мониторинге уровня глюкозы, так как у них потребность в инсулине падает молниеносно.

После проведения КС инсулин может быть необходимым в течение какого-то времени, несмотря на сниженное потребление пищи. Чтобы не допустить возникновения гипогликемии из-за передозировки инсулина, инсулин короткого действия вводится градуированно с целью обеспечить щадящий уровень ГК, т.е. поддерживать ГК на уровне 7,8 — 8,9 ммоль/л в течение первых 24–48 часов. Схема градуированного введения приведена в прилагаемой таблице (см. табл. 6, стр. 87).

Женщинам с СД1 после ЕР, которые могут принимать пищу, требуется примерно от одной трети до половины их предродовой дозы инсулина долгой (например, гларгин) или средней (например, НПХ) продолжительности действия. Аналогично, их дозы пищевого инсулина, вводимого перед едой, также должны быть уменьшены до 0,3–0,5 от ранее использовавшихся доз.

Женщинам с СД2 может не понадобиться приём каких-либо препаратов в первые 24–49 часов после родов. Если они были на инсулине и собираются принимать пищу, то расчётная доза составляет примерно 0,6 ед/кг послеродового веса. В качестве альтернативы им может быть назначен метформин или глибурид начиная с 24–48 часов после родов и до выписки. Эти препараты безопасно использовать кормящим матерям.

Обычно пациентки с СД2 в течение нескольких недель после родов нуждаются только в мониторинге глюкозы капиллярной крови, обходясь без препаратов. Метформин является предпочтительным препаратом у пациенток с ожирением и не вызывает гипогликемий.

Женщины с ГСД, у которых после родов уровень глюкозы венозной крови натощак не превышает 7 ммоль/л, могут продолжать обычную для них диету и режим физнагрузок и должны стремиться нормализовать свой вес для того, чтобы предотвратить диабет. Они также должны пройти 2-часовой ОГТТ с нагрузкой

Глюкоза плазмы, ммоль/л	Чувствительные к инсулину (худые)		Резистентные к инсулину (с ожирением)		Все прочие пациентки	
	Перед едой, ед	На ночь, ед	Перед едой, ед	На ночь, ед	Перед едой, ед	На ночь, ед
	<8,3	0	0	0	0	0
8,4–11,1	0	0	4	2	2	0
11,2–13,8	2	0	8	4	4	0
13,9–16,6	3	1	12	6	6	2
16,7–19,4	4	2	16	8	8	4
19,5–22,2	5	3	20	10	10	6

Таблица 6: Градуированная дозировка инсулина после родов

75 г глюкозы через 6–9 недель после родов для определения своего состояния и необходимости в дальнейшей терапии. После выписки они могут не проводить самоконтроль уровня глюкозы.

Грудное вскармливание

Женщинам с СД и ГСД необходимо обязательно кормить ребёнка грудью, так как это приносит пользу как матери, так и ребёнку. Грудное вскармливание требует увеличение калорийности суточного питания на 500 ккал, обычно это 100 г углеводов и 20 г белка. Во время кормления уровень глюкозы крови может резко падать из-за повышенных метаболических потребностей организма. Поэтому в начале послеродового периода важно проводить самоконтроль уровня ГК, особенно у женщин с СД1.

Инсулин не проникает в материнское молоко и поэтому может использоваться кормящими матерями без опасений. Несколько исследований обнаружили, что метформин способен поступать в молоко, однако побочных эффектов от этого обнаружено не было. Толбутамид полагается также разрешённым для применения при ГВ. Хлорпропамид поступает в материнское молоко, но маловероятно, что он может вызвать гипогликемию. Тем не менее, при его применении необходимо наблюдение за ребёнком для недопущения гипогликемий. Глибурид и глипизид также полагаются не поступающими в материнское молоко, однако доказательная база этого утверждения недостаточна.

После выписки

После выписки из родильного отделения женщина может вернуться к своему обычному режиму терапии диабета. Целевые параметры гликемии, устанавливаемые на этот период времени, составляют: ГГ — менее 7%, ГК перед едой — менее 6,6 ммоль/л, ГК через два часа после еды — менее 9,4 ммоль/л.

Глава 8

Оценка протеинурии при беременности

8.1 Физиологические изменения почечной функции при нормальной беременности

У небеременных женщин ненормальным уровнем экскреции протеина с мочой считается величина, превышающая 150 мг в сутки. При неосложнённой беременности выделение белка с мочой значительно увеличивается из-за одновременного увеличения скорости клубочковой фильтрации и усиления проницаемости базальной мембраны клубочков почек. Поэтому суммарная экскреция протеина у беременных считается ненормальной при превышении уровня 300 мг/сутки.

Во время беременности также значительно увеличивается почечный кровоток. Это приводит к физиологическому снижению концентрации креатинина в плазме крови.

Протеинурия является одним из основных признаков преэклампсии, нередкого и потенциально опасного осложнения беременности. Напомним, что критериями постановки диагноза преэклампсии являются:

- Систолическое АД больше 140 мм.рт.ст. или диастолическое АД выше 90 мм.рт.ст.
- Протеинурия более 300 мг в сутки

Однако здесь необходимо сделать два замечания. Во-первых, выраженность протеинурии ничего не говорит о степени тяжести преэклампсии, и поэтому она не должна использоваться как предиктивный признак. Во-вторых, хотя протеинурия и представляет собой один из двух критериев постановки диагноза преэклампсии, она тем не менее может и не присутствовать. Исследования показывают, что у 10% женщин с клиническими и гистологическими признаками преэклампсии протеинурии не наблюдалось, у 20% женщин до наступления преэклампсии протеинурия была слабо выражена.

Более редкой причиной протеинурии могут выступать как первичные заболевания почек, так и вторичные, вызванные каким-либо системным заболеванием (сахарный диабет, эссенциальная гипертензия), и они могут впервые проявляться во время беременности. Ещё больше осложняет картину то, что у 20–25% женщин с хронической гипертензией и диабетом развивается так называемая сочетанная преэклампсия (преэклампсия на фоне имевшихся до беременности хронических заболеваний).

В связи с этим важной проблемой для врачей, ведущих беременных женщин, является установление факта протеинурии у пациентки и принятие решения о том, является ли причиной протеинурии преэклампсия, почечное заболевание или их совместное проявление.

8.2 Скрининг на протеинурию

Стандартный первичный и последующие осмотры беременной подразумевают проведение анализа на протеинурию тест-полосками для мочи. Целью этого анализа является диагностика преэклампсии.

Тест проводится погружением тест-полоски в свежий образец мочи, собранной после гигиены наружных половых органов из середины струи. Сбор анализа проводится до гинекологического осмотра для недопущения загрязнения мочи вагинальными выделениями. Тест-полоска на протеин представляет собой полуколичественный колориметрический тест, выдающий оценку содержания протеина в моче по шкале от «негативно» до «4+»:

- Негативно — протеин в пределах чувствительности теста не обнаружен
- Следы — от 15 до 30 мг/дл
- 1+ — от 30 до 100 мг/дл
- 2+ — от 100 до 300 мг/дл
- 3+ — от 300 до 1000 мг/дл
- 4+ — более 1000 мг/дл

Положительный результат «1+» примерно показывает пороговую концентрацию в 30 мг/дл, что в свою очередь соответствует выделению 300 мг/день протеина в зависимости от объёма суточной мочи.

Тест-полоски на протеин являются недорогим и часто используемым инструментом, однако имеют высокий уровень ложноположительных и ложноотрицательных срабатываний при определении протеинурии у беременных, особенно при получении результата «1+». Это объясняется в первую очередь вариабельностью концентрации мочи (осмоляльности), которая существенным образом сказывается на содержании протеина в случайном образце мочи (т.е. тест-полоска показывает положительный результат) при нормальном суточном уровне выделения протеина.

Ложноположительные результаты часто возникают из-за присутствия макропических количеств крови в моче, следов спермы, сильно щелочной реакции

мочи ($\text{pH} > 7$), в присутствии соединений четвертичного аммония, чистящих и дезинфицирующих средств, некоторых лекарств, рентгеноконтрастных препаратов, и при высокой плотности мочи (> 1030 г/л). Ложноположительный тест, возникающий из-за присутствия крови, редко даёт результаты выше «1+». Ложноотрицательные результаты могут возникать из-за низкой плотности мочи (< 1010 г/л), высокой концентрации солей, сильно кислой мочи, или при неальбуминовой протеинурии. Несмотря на перечисленные ограничения, использование тест-полосок в акушерской практике скрининга на протеинурию широко распространено.

8.3 Количественная оценка экскреции протеина

Выделение протеина с мочой можно измерять только по альбуминовой фракции или по общему содержанию белка. Небеременные женщины в норме выделяют менее 30 мг альбумина и менее 150 мг белков в день. При неосложнённой беременности выделение белка увеличивается со 150 до 250 мг в сутки, а при беременности двойней — даже выше. Хотя точный механизм повышенного выделения белков при беременности не установлен, полагают, что она связана с уменьшением реабсорбции отфильтрованного белка, так же, как это происходит с другими неэлектролитами — аминокислотами, глюкозой, β -микроглобулином.

Существует два подхода к точной количественной оценке выделения белка.

24-часовой сбор мочи

Традиционный метод подразумевает проведение сбора мочи на протяжении 24 часов для прямого определения в нем содержания протеинов или альбумина. Дополнительным плюсом этого способа при условии измерения содержания креатинина в моче и в крови является возможность оценки СКФ пациентки. 24-часовой сбор начинается в момент, когда пациент просыпается в обычное время. Первая порция мочи выливается и записывается точное время. После этого все порции мочи собираются, и последняя порция получается в то время, которое было записано накануне. Допускается отклонение в сборе этой порции мочи не более чем на 5–10 минут от отмеченного времени. Сосуд с собираемой мочой хранится при комнатной температуре во время сбора, и не более чем 24 часа после него. При необходимости более длительного хранения необходимо поместить сосуд в холодильник. Никаких консервантов добавлять не требуется.

Хотя этот способ считается «золотым стандартом» для диагностики протеинурии при преэклампсии или заболеваниях почек, он тем не менее часто бывает неточным из-за ошибок в сборе, заключающихся в сборе мочи менее 24 или более 24 часов. Поэтому при наличии сомнений в точности сбора анализа необходимо воспользоваться следующим соотношением. Количество выделяемого за 24 часа креатинина составляет от 15 до 20 мг на килограмм добеременной массы тела женщины. Значительный выход этого параметра за пределы указанного диапазона как правило говорит о нарушении продолжительности сбора анализа.

Некоторым дополнительным неудобством указанного способа является то, что его результаты становятся доступны только на третий день с момента начала сбора анализа. Поэтому и врачи, и пациенты были бы заинтересованы в использовании другого, более быстрого и точного способа оценки экскреции протеинов.

Соотношение протеин/креатинин в моче

Определение соотношения протеин/креатинин в моче (СПК) в разовом анализе мочи стало предпочтительным методом количественного определения протеинурии у небеременных пациентов благодаря высокой точности, воспроизводимости и удобству для пациентов по сравнению с суточным сбором мочи.

Большая часть исследований СПК у беременных женщин проводилась у пациенток с подозрением на преэклампсию. В этих исследованиях СПК был тесно связан с результатами 24-часового определения протеинов в моче, аналогичные результаты были и среди небеременных. Для проведения этого анализа не нужна катетеризация мочевого пузыря, достаточно сбора образца мочи из средней порции при условии проведения гигиены наружных половых органов.

Основываясь на результатах исследований, можно заключить, что СПК выше 0,7 г протеина/г креатинина является сильным предиктором значительной протеинурии. Отношение менее 0,15 мг/мг может расцениваться как нормальное (то есть говорящее об уровне суточной протеинурии менее 300 мг), что позволяет не проводить суточный анализ у таких пациенток. У женщин с СПК в диапазоне 0,15 – 0,7 необходимо проведение анализа в суточной пробе. Если суточный сбор по каким-либо причинам провести невозможно, для грубой оценки можно считать протеинурией состояние с СПК выше 0,26 мг/мг (30 мг/ммоль) в собранном в произвольный момент образце мочи.

Соотношение альбумин/креатинин

Соотношение альбумин/креатинин (САК), как и СПК, вычисляется в произвольном разовом образце мочи. Будучи первоначально разработанным для определения альбуминурии у пациентов с СД, САК в настоящее время рекомендуется в качестве наилучшего скринингового теста для первоначального определения уровня протеинурии у небеременных пациентов благодаря его более высокой чувствительности в сравнении с СПК.

САК также удобно тем, что для его обработки можно использовать автоматические анализаторы, что позволяет проводить моментальное определение состояния больной непосредственно в акушерской клинике. САК так же, как и СПК, является сильным предиктором выраженной протеинурии у высокорисковых пациенток и у беременных с гипертензией при превышении уровня 8,0 мг/ммоль. Если дальнейшие исследования подтвердят надёжность этого метода, он будет рассматриваться как альтернатива тест-полоскам в акушерских клиниках.

8.4 Вопросы дифференциальной диагностики при протеинурии

Заболевание почек или преэклампсия?

При оценке состояния беременной с протеинурией первым делом необходимо определить, является ли причиной протеинурии преэклампсия или какое-либо заболевание почек, существовавшее до или возникшее во время беременности. У пациенток с почечным заболеванием, диагностированным до зачатия, а также

при появлении протеинурии до 20 недели (преэклампсия редко проявляется до этого срока), можно смело делать вывод о почечном заболевании как причине для протеинурии.

Верно и обратное: появление у пациентки впервые диагностированной протеинурии после 20 недели беременности при наличии впервые появившейся гипертензии почти наверняка указывает на преэклампсию. Однако необходимо иметь в виду, что на поздних сроках беременности иногда случаются впервые приобретённые почечные заболевания (например, волчаночный нефрит). При отсутствии информации о наличии протеинурии и гипертензии на ранних сроках беременности различить почечное заболевание и преэклампсию может быть сложным. Поэтому очень важно проводить количественную оценку протеинурии на ранних сроках беременности у женщин с повышенными рисками развития почечного заболевания (пациентки с хронической гипертензией, сахарным диабетом, системной красной волчанкой).

Новый сывороточный тест для ранней диагностики преэклампсии был разработан фирмой *Roche Diagnostics*, он основан на определении ненормальных уровней плацентарных ангиогенных факторов sFlt1¹ и PlGF². Этот тест проходит в настоящее время сертификацию в FDA с целью разрешения его применения в США. Хотя требуются дополнительные исследования, этот тест выглядит достаточно привлекательно для простой и недорогой дифференциальной диагностики преэклампсии от других причин протеинурии при беременности.

Правильная дифференциальная диагностика между преэклампсией и почечными заболеваниями важна, поскольку наличие этих диагнозов влияет на выбор способа лечения. У пациенток с почечными заболеваниями обычно целью являются естественные роды в срок, в то время как при преэклампсии часто возникает необходимость досрочных родов.

При невозможности различения между преэклампсией и почечным заболеванием разумно в качестве клинической гипотезы рассматривать преэклампсию, поскольку она более опасна и способна быстро и серьёзно осложнить течение беременности и родов.

В некоторых случаях различить преэклампсию и почечное заболевание можно только постфактум, поскольку клинические признаки преэклампсии обычно исчезают через 12 недель после родов, в то время как протеинурия по причине почечного заболевания не исчезает после беременности. В некоторых редких случаях исчезновение признаков преэклампсии может занять существенно большее время, до 2 лет после родов (у примерно 2% пациенток). Однако протеинурия (или гипертензия), сохраняющаяся более 3 месяцев после родов, должна привлекать самое серьёзное внимание врача и обязательно требует своевременной диагностики и лечения после установления причины.

Сочетанная преэклампсия

Сочетанная преэклампсия, то есть преэклампсия, развивающаяся на фоне ранее имевшегося почечного заболевания или гипертензии, часто проявляется на более ранних сроках и в существенно более тяжёлой форме. В таких ситуациях

¹Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, вариант рецептора VEGFR-1

²Плацентарный фактор роста

указанием врачу на наличие именно сочетанной преэклампсии могут быть системные проявления заболевания, такие как возможная тромбоцитопения, увеличение уровня печёночных ферментов, гемолиз, признаки неблагополучия плода.

В альтернативном случае усиливающиеся гипертензия и протеинурия у больной с имевшимся до беременности почечным заболеванием могут являться признаком ухудшения течения этого заболевания. Исследования показывают, что у большинства женщин с зафиксированным до зачатия наличием гломерулонефрита во время беременности значительно увеличивалась протеинурия, а в третьем триместре часто присоединялся нефротический синдром.

8.5 Нефротический синдром

Протеинурия, находящаяся в так называемом нефротическом диапазоне (>3 г в сутки), является признаком повреждения клубочков почек. Заболевания, затрагивающие только почечные канальцы и интерстиций, обычно не приводят к повышению уровня протеинурии выше 2 г в сутки при условии, что нет повреждения клубочков. Пациентки с протеинурией менее 3 г в сутки обычно не имеют выраженной почечной симптоматики, в то время как более высокая степень протеинурии может вызывать нефротический синдром, проявляющийся в сильной протеинурии, отёках, гипоальбуминемии и гиперлипидемии.

Выраженная преэклампсия является наиболее частой причиной развития впервые диагностируемого нефротического синдрома у беременной. Однако причиной нефротического синдрома у беременных также могут служить ранее имевшееся заболевание почек (что обычно сопровождается резким увеличением протеинурии во время беременности), первичное почечное заболевание, развившееся во время беременности (например, связанное с инвазивной трофобластической опухолью). После установления факта сильной протеинурии дальнейшие рассуждения врача должны базироваться на изучении истории болезни и данных осмотра пациентки. Это особенно важно у пациенток с системными заболеваниями: сахарным диабетом, системной красной волчанкой, ВИЧ инфекцией, а также нечастым у беременных приёмом нефротоксичных препаратов, например, НПВП, препаратов золота, пенициллина. В большинстве случаев для подтверждения диагноза требуется биопсия почки.

Если есть основания в качестве причины нефротического синдрома при беременности подозревать впервые развившееся почечное заболевание, почечная биопсия должна назначаться лишь в тех редких случаях, когда диагноз может существенно повлиять на изменение терапии у больной. Несколько исследований подтвердили, что наличие нефротического синдрома, вызванного почечным заболеванием, при условии отсутствия выраженной почечной недостаточности и/или выраженной гипертензии не сказывается на течении заболевания почек и не влияет на выживание плода.

Хотя данные о безопасности проведения биопсии при беременности недостаточны, клинический опыт говорит, что её проведение безопасно при сроке менее 30 недель. Биопсия на более поздних сроках затруднена в техническом плане, что заставляет откладывать биопсию до послеродовой стабилизации пациентки.

Терапия нефротического синдрома при беременности из-за недостаточности клинических исследований по теме базируется в основном на клиническом опы-

те врача. Лечение обычно направлено на сокращение отёков до приемлемого уровня. Потребление натрия с пищей должно быть сокращено до 1,5 г натрия в день (примерно 60 мэкв) для недопущения развития новых отёков и сохранения АД в нормальном диапазоне. Постельный режим является безопасным и часто довольно эффективным средством борьбы с отёками.

В общем случае назначение диуретиков не приветствуется из-за имеющегося теоретического риска их противодействия нормальному физиологическому увеличению объёма плазмы у беременной, что может уменьшить плацентарный кровоток. Однако в связи с отсутствием убедительных доказательств вреда тиазидных или петлевых диуретиков на развитие плода они в особых случаях могут быть назначены для борьбы с тяжёлыми неустраняемыми отёками. В таких ситуациях терапия должна быть ориентирована на постепенное устранение отёка со скоростью не более 0,5 — 1 кг в день за счёт применения петлевых диуретиков на фоне диеты с низким содержанием натрия. При необходимости продолжительной терапии диуретики должны назначаться через день для уменьшения влияния на снижение объёма плазмы и электролитный баланс. Пациентке рекомендуется ежедневно записывать свой вес. Использование диуретиков при преэклампсии должно быть исключено, поскольку при этом состоянии объём циркулирующей в организме плазмы заметно снижен.

Глава 9

Ведение беременности, осложнённой диабетической нефропатией

Диабетическая нефропатия — прогрессирующее заболевание, характеризующееся протеинурией, гипертензией, уменьшением скорости клубочковой фильтрации и постепенным отказом почек. Она является критическим фактором, влияющим на результат беременности у женщины с СД, и встречается у примерно 6% беременных женщин с диагнозом СД 1 типа. Кроме того, диабетическая нефропатия тесно связана с увеличением рисков осложнений и смертности из-за заметного увеличения количества смертей из-за сердечно-сосудистых проблем и развития терминальной ХПН.

9.1 Диагностика

Во время беременности диагноз «диабетическая нефропатия» ставится в случае, если у пациентки имеется персистирующая (постоянная) протеинурия в количествах более 300 мг/сутки или альбуминурия более 300 мг/сутки в первые 20 недель беременности при отсутствии инфекций мочевых путей. Нормальным уровнем считается выделение альбумина в количествах, не превышающих 20 мг/день (15 мкг/мин). Под микроальбуминурией подразумевается выделение альбумина в количествах, которые не могут быть определены обычными погружными тест-полосками, что соответствует выделению альбумина в количествах от 30 до 300 мг/день (от 20 до 200 мкг/мин). Наличие МАУ обычно свидетельствует о протекании начальной стадии диабетической нефропатии при условии отсутствия других почечных заболеваний, такое состояние может продолжаться годами до перехода в стадию явной протеинурии. Макроальбуминурией называется выделение альбумина в количествах более 300 мг/сутки.

Влияние количества мочи на концентрацию альбумина может быть устранено путём расчёта соотношения альбумин – креатинин в произвольно взятом образце

мочи. Значение САК более 3,5 мг/ммоль и менее 30 мг/ммоль свидетельствует о наличии микроальбуминурии.

9.2 Влияние нефропатии на беременность

Осложнения течения беременности

Количество осложнений и смертность, связанные с диабетической нефропатией, значительно уменьшились по мере установления строгого гликемического контроля матери на время от зачатия до родов. Однако, несмотря на хороший гликемический контроль, нефропатия на стадии явной протеинурии связана с различными осложнениями беременности, такими как замедление развития плода, жизнеугрожающий статус плода, преэклампсия. В связи с этим в такой ситуации часто показаны досрочные роды и проведение кесаревого сечения в связи с угрозой жизни плода или матери.

Женщины с явной формой нефропатии

Обзор литературы с 1981 по 1996 год показал, что общий уровень выживаемости в родах, осложнённых диабетической нефропатией, составлял 95% против 99% в общей популяции. Более современные исследования также дают примерно такие же значения. Досрочные роды были у 22% рожениц и были связаны со значительным количеством осложнений у ребёнка (респираторный дистресс-синдром 20%, желтуха 28%). Замедленное развитие плода было отмечено в 15% случаев, что приводило к врождённым аномалиям развития в 8% случаев, и также практически не улучшилось в настоящее время. Избыточный вес матери был связан с заметным увеличением риска осложнений в родах, осложнённых диабетической нефропатией.

Степень нарушения почечной функции коррелировала с рисками осложнений при беременности. В одном исследовании 17 пациенток, к примеру, женщины с диабетической нефропатией и нормальными уровнями креатинина плазмы крови (группа 1) имели лучшие исходы беременности по сравнению с группой 2 с умеренными стадиями нарушения функции почек (креатинин сыворотки выше 1,8 мг/дл). Средний срок вынашивания составил 36 ± 4 недели в группе 1 и 31 ± 3 недели в группе 2. Дети, рождённые в группе 1, провели в боксах интенсивной терапии в среднем 13 дней, против 19 дней во второй группе. В другом исследовании 45 женщин с диабетической нефропатией у пациенток с высокой степенью протеинурии (более 3 г/сутки) или умеренно повышенным креатинином крови (более 1,5 мг/дл) был отмечен существенно больший риск досрочных родов, рождения недоношенных детей, преэклампсии. Целый ряд других исследований приводит аналогичные данные.

Наиболее частым осложнением беременности у женщин с диабетической нефропатией является преэклампсия, что может быть связано в какой-то мере с уровнем протеинурии в начале беременности. Однако некоторые исследования не подтверждают наличие связи между осложнением в виде преэклампсии и уровнем протеинурии на ранних сроках беременности.

Женщины с микроальбуминурией

Микроальбуминурия у женщин с СД1 также, судя по всему, связана с увеличением рисков неблагоприятных исходов беременности. В группе женщин с СД были выделены подгруппы с нормальным уровнем альбуминурии (203 пациентки), микроальбуминурией (26 пациенток) и явной нефропатией (11 пациенток). Анализ исходов показал, что в этих подгруппах досрочные роды прошли у 35, 62 и 91% пациенток соответственно. Рождение недоношенных детей было зафиксировано в 2, 4 и 45% случаев, развитие преэклампсии в 6, 42 и 64% соответственно. Ранняя и тщательная антигипертензивная терапия была связана с уменьшением рисков досрочных родов у женщин с СД1 и микроальбуминурией.

Долгосрочные перинатальные эффекты

Послеродовая выживаемость детей у матерей с диабетической нефропатией в последние годы колеблется на уровнях 95–100%. Большое количество случаев преждевременного рождения влияет на увеличение риска отложенных осложнений. Так, при наблюдении за группой из 35 детей матерей с диабетической нефропатией в течение 10 лет после родов было установлено, что четверо имели серьезные психомоторные нарушения, а трое — умеренно выраженное замедленное развитие, что в основном связывается с преждевременными родами.

9.3 Влияние беременности на нефропатию

У пациенток с диабетической нефропатией повышены риски острой почечной недостаточности во время или после беременности и риски осложнений и смерти по сердечно-сосудистым причинам. До настоящего времени нет однозначного понимания, вызывает ли беременность ухудшение течения диабетической нефропатии и ускоряет ли она переход заболевания к его терминальной стадии. Так исторически сложилось, что женщины с нефропатией, и особенно те из них, у кого до беременности уже имелась гипертензия, отговаривались врачами от беременности. Однако современные исследования показывают, что в целом исходы для матери и ребёнка очень неплохи.

Протеинурия

Нормально протекающая беременность у здоровой женщины связана с повышением скорости клубочковой фильтрации на величину до 60%, а также с небольшим увеличением выделения белка с мочой. Аналогичные наблюдения были сделаны при изучении 30 женщин с СД1 без нефропатии: выделение альбумина с мочой у них выросло почти в 4 раза до уровня 43 мкг/мин (62 мг/сутки).

Количество выделяемого белка у женщин с диабетической нефропатией во время беременности также обычно увеличивается, возвращаясь к уровням, близким к добеременным после родов. Увеличение выделения протеина наблюдается также у женщин с микроальбуминурией. При наблюдении за группой из 12 женщин с МАУ до беременности было отмечено увеличение выделения белка во время беременности в 7 раз до среднего уровня 708 мг/сутки, а у 4 пациенток превысило

уровень 3 г в сутки, но у всех пациенток протеинурия вернулась к норме в течение 12 недель после родов.

Почечная функция

Хотя у многих женщин отмечается временное ухудшение почечной функции во время вынашивания плода, беременность сама по себе, судя по всему, не ускоряет перехода заболевания к терминальной стадии у большинства пациенток, однако это сильно зависит от начальной степени повреждения почек. У женщин со слабо выраженными нарушениями почечной функции (креатинин менее 1,4 мг/дл, клиренс креатинина больше 80 мл/мин) до беременности весьма вероятно удастся поддерживать стабильную почечную функцию и во время её протекания. Однако у пациенток с почечной недостаточностью средних и продвинутых стадий наблюдается выраженное повышение концентрации креатинина в третьем триместре беременности, которое может сохраняться и после родов.

Степень влияния беременности на долгосрочный прогноз протекания ХПН остаётся неясной. Имеются опасения, что ухудшение гипертензии, протеинурии и скорости клубочковой фильтрации во время беременности может ускорять прогрессирование нефропатии и переход к терминальной стадии заболевания. Женщины с ХПН начальных и средних стадий обычно не отмечают ускорения ухудшения почечной функции после родов. Три исследования, изучавших падение клиренса креатинина после беременности, обнаружили, что скорость снижения клиренса креатинина составляла после родов 8–10 мл/мин/год, что совпадает со средней скоростью ухудшения почечной функции в общей популяции больных диабетом.

Это также справедливо для женщин, у которых имеется только микроальбуминурия. Исследование DCCT при изучении 190 женщин с диабетом (270 беременностей за период наблюдения) и 500 женщин с СД, у которых за время наблюдения 6,5 лет не было беременности, установило, что беременность не усугубляла долгосрочного прогноза имеющейся нефропатии у женщин с МАУ. Исследование Eurodiab также показало, что беременность не являлась риск-фактором развития микроальбуминурии или ускорения перехода к терминальной стадии заболевания при долгосрочном наблюдении у пациенток без нефропатии или с микроальбуминурией до беременности.

Однако серьёзные повреждения почечной функции вплоть до ОПН наблюдались у женщин с плохо контролируемой гипертензией или средней и тяжёлой стадиями ХПН на момент начала беременности. Есть основания полагать, что какая-то часть этих женщин потребовала проведения диализа или трансплантации почки быстрее, чем если бы беременности не было. Например, изучение 11 пациенток с концентрацией креатинина выше 1,4 мг/дл (выше 124 ммоль/л) в начале беременности показало, что у 27% сохранялась стабильная почечная функция, у 27% отмечалось преходящее ухудшение, у 45% — постоянное ухудшение почечной функции. Имеются и другие аналогичные исследования.

Аналогичные результаты получены при изучении женщин со средней и продвинутой стадиями ХПН независимо от причины заболевания. Среди 76 пациенток с концентрацией креатинина 168 ммоль/л (1,9 мг/дл) 10% прогрессировали до терминальной стадии ХПН во время беременности или сразу после её завершения.

Риск ускорения прогрессирования был наибольшим у тех из них, у кого концентрация креатинина превышала 2 мг/дл (177 ммоль/л).

9.4 Терапия нефропатии в период беременности

В идеальном случае, женщина с СД должна проходить тщательный медицинский осмотр, получать совет специалиста и обеспечивать хороший гликемический контроль ещё до наступления беременности. Информированная пациентка сильнее мотивирована на соблюдение требований интенсивных режимов лечения.

До зачатия

Подготовка пациентки с диабетической нефропатией на этапе перед зачатием должна включать оценку почечной функции, уточнение стадии нефропатии в случае её наличия. Необходимо собрать суточный анализ мочи на содержание белка и для вычисления клиренса креатинина. Женщины с начальной или продвинутой стадией нефропатии, получающие терапию ингибиторами АПФ, должны перейти на другие препараты для контроля АД до зачатия из-за наличия у иАПФ тератогенных эффектов. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов могут быть полезной альтернативой в таком случае.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы (например, проведением электрокардиографии) и состояния ретинопатии также должны быть проведены на этапе до зачатия.

Терапия гипертензии

Как мы уже обсуждали, важным вопросом является выяснение влияния гипертензии и протеинурии во время беременности на возможное ухудшение течения нефропатии и её переход к терминальной стадии заболевания.

Четыре основных фактора связаны с развитием и прогрессированием диабетической нефропатии:

- Микроальбуминурия
- Степень гликемического контроля
- Артериальное давление
- Беременность

Процедуры, обеспечивающие снижение АД, уменьшение микроальбуминурии, улучшение гликемического контроля, имеют защитное действие на клубочки почек и уменьшают скорость убывания СКФ в долгосрочном периоде. С другой стороны, развитие нефропатии заметно ускоряется при плохом контроле за АД. По этим причинам мы рекомендуем пациенткам с диабетической нефропатией обеспечивать строгий контроль за нормальностью АД. В том, что касается беременности, контроль за АД влияет на улучшение исхода родов для ребёнка и уменьшение вреда, наносимого органам матери. И наоборот, неоптимальный

контроль за АД у женщин с диабетической нефропатией на ранних сроках беременности связан с увеличением рисков преждевременных родов.

Обычно у небеременных пациенток с СД для ренопротекции используются ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Эти препараты противопоказаны во время беременности и должны быть отменены. Исследования, однако, показали, что у женщин, проходивших лечение препаратами иАПФ и обеспечивавших тщательный гликемический контроль в период 3–6 месяцев до зачатия ренопротективный эффект сохранялся на весь срок беременности. Кроме того, такая терапия перед зачатием была связана с улучшением прогнозов исхода родов для ребёнка.

Блокаторы кальциевых каналов могут иметь схожий с ингибиторами АПФ ренопротективный эффект, однако не связаны с повышенным риском развития врождённых уродств. Следовательно, эти препараты являются разумной альтернативой в лечении гипертензии у беременных женщин с диабетической нефропатией, микроальбуминурией, другими микрососудистыми осложнениями.

Целевое артериальное давление для небеременных пациенток с протеинурией и СД устанавливается обычно на уровне менее 130/80 мм.рт.ст. Мы используем эти же целевые значения и для беременных, однако должны заметить, что научно обоснованных данных для такой рекомендации пока нет. Снижение давления до целевых уровней должно проводиться постепенно.

Преэклампсия

Протеинурия и отёчность обычно увеличиваются к третьему триместру беременности у большинства женщин с диабетической нефропатией, из-за чего дифференциальная диагностика преэклампсии становится проблематичной. Различение между ухудшением состояния хронической гипертензии и наложившейся преэклампсией важно, поскольку терапия в этих случаях существенно различается.

Единственным средством от преэклампсии являются роды, хотя в случае, когда до срока остаётся много времени, приходится в ряде случаев вести пациентов с преэклампсией консервативно. В случае хронической гипертензии необходимо вносить изменения в гипотензивную терапию. Роды в этом случае не индуцируются, если на то нет особых акушерских причин.

Применение аспирина в низких дозах не подтвердило эффективность в качестве средства уменьшения частоты случаев преэклампсии у беременных с СД1. Является неясным, способна ли такая терапия улучшить состояние в подгруппе пациенток с диабетической нефропатией. Предварительные данные наших экспериментов показывают отсутствие благоприятного эффекта.

Женщины с диабетической нефропатией нуждаются в интенсивной программе наблюдения за состоянием матери и плода, включающей в себя:

- Первоначальную оценку уровня креатинина сыворотки, мочевой кислоты, общего азота крови, клиренса креатинина и бактериурии.
- Электрокардиографию
- Оценку почечной функции и состояния сетчатки глаза регулярно, не реже раза в триместр.

- Тщательный мониторинг артериального давления и при необходимости коррекцию гипотензивной терапии. Препаратами выбора являются метилдофа (метилдопа), блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы. Избранные блокаторы кальциевых каналов, например Дилтиазем, вызывают незначительное снижение АД, однако обладают выраженным влиянием на протеинурию.
- Последовательную оценку развития плода каждые 4–6 недель в заключительной половине беременности.
- Контроль за состоянием плода, который нужно начинать с 26 недели, но не позже 32 недели. Два раза в неделю необходимо проводить подсчёт движений плода, нестрессовое тестирование или биофизическое профилирование.

9.5 Роды при диабетической нефропатии

Досрочные роды могут потребоваться по обычным акушерским причинам или из-за нарастающей азотемии. Подход к каждой пациентке и оценка её состояния должны быть индивидуализированы в этом смысле.

Нет особых причин продолжать беременность за 38 полных недель при условии, что у плода достигнута зрелость дыхательной системы и состояние шейки матки позволяет приступить к родам. Если шейка матки не готова, то возможно применение препаратов для раскрытия шейки, или же продолжение вынашивания до 39–40 недель в случае отсутствия осложнений (плохой гликемический контроль, невыполнение требований врача по режиму лечения, преэклампсия, ненормальное развитие плода, выкидыши в анамнезе, плохо контролировавшееся АД, существенно ухудшившаяся почечная функция).

Глава 10

Ребёнок диабетической матери

Диабет является причиной повышенного риска при беременности для плода, новорождённого и последующего развития ребёнка. Диабет у матери может быть прегестационным (диагностированным до начала беременности диабетом 1 или 2 типа, распространённость 1,8%) или гестационным (диагностированным во время беременности, распространённость 7,5%). Последствия заболевания в целом зависят от скорости развития и продолжительности нарушения толерантности к глюкозе во время беременности, а также степени тяжести материнского диабета.

Этот раздел обзора рассматривает осложнения у потомства диабетической матери и подходы к ведению новорождённых, затронутых такими осложнениями. Лечение самой диабетической матери при прегестационном и гестационном диабете рассмотрено ранее в других разделах обзора.

10.1 Влияние диабета матери на плод

Плохой гликемический контроль у матери ведёт к развитию нежелательных эффектов во время беременности, в том числе:

1. В первом триместре, начиная со времени зачатия, материнская гипергликемия может вызвать диабетическую эмбриопатию плода, приводящую к тяжёлым родовым дефектам и спонтанным абортам. В основном это влияние проявляется при наличии прегестационного диабета.
2. Диабетическая фетопатия может развиваться во втором и третьем триместре и приводит к гипергликемии плода, гиперинсулинемии и макросомии.
3. Исследования на животных показали, что гиперинсулинемия плода приводит к повышенной скорости обмена веществ, что в свою очередь вызывает увеличенное потребление кислорода и гипоксемию плода из-за неспособности плаценты обеспечить увеличенную скорость обмена веществ. Гипоксемия плода является причиной увеличения смертности, метаболического ацидоза, нарушения усвоения железа плодом и увеличения эритропоэза. Увеличение

синтеза эритропоэтина ведёт к полицитемии, способствует продукции катехоламинов, что может вызвать гипертензию и сердечную гипертрофию, а также вносить свой вклад в те 20—30% выкидышей, которые наблюдаются при плохо контролируемой диабетической беременности. По мере увеличения массы эритроцитов происходит перераспределение железа за счёт обеднения развивающихся органов, что может приводить к кардиомиопатии и нарушениям в развитии нервной системы плода. Гиперинсулинемия плода также считается причиной нарушений и задержек в созревании лёгких.

4. Избыточное количество питательных веществ, получаемое плодом плохо контролирующей СД диабетической матери, вызывает увеличенный рост плода, и особенно его инсулиночувствительных тканей (печень, мышцы, сердце, подкожный жир), что приводит к макросомии (весу ≥ 4000 г или превышающему 90-й перцентиль для соответствующего гестационного возраста).
5. Гипергликемия у матери является причиной гипергликемии у плода, вызывающей гиперинсулинемию плода и последующую гипогликемию новорождённого. Гиперинсулинемия плода стимулирует отложение гликогена в печени, повышение активности ферментов печени, вовлечённых в синтез липидов, аккумуляцию жира в адипозной ткани. Эти метаболические эффекты вызывают долгосрочные метаболические осложнения в развитии потомства.

10.2 Влияние диабета матери на новорождённого

Дети диабетических матерей подвержены более высокому риску смертности и развития различных осложнений по сравнению с детьми, рождёнными у матерей без сахарного диабета.

Указанные осложнения могут включать следующие:

- Пороки развития
- Недоношенность
- Перинатальная асфиксия
- Макросомия и связанные с ней риски родовых травм (например, повреждение плечевого сплетения)
- Респираторный дистресс-синдром
- Метаболические осложнения, включая гипогликемию и гипокальциемию
- Гематологические осложнения, включая полицитемию и повышенную вязкость крови
- Снижение запасов железа в организме
- Гипербилирубинемия

– Кардиомиопатия

Выраженность влияния сахарного диабета на беременность была продемонстрирована в исследовании 530 детей матерей с ГСД и 177 матерей с инсулинозависимым диабетом в 1994–1996 гг. Наблюдались следующие осложнения:

- Крупный для своего гестационного возраста новорождённый (вес, превышающий 90-й перцентиль) — 36%
- Преждевременные роды (36%) — 14% на сроках <34 недель и 22% на сроках 34–37 недель
- Респираторный дистресс — 34%
- Гипербилирубинемия — 25%
- Полицитемия — 5%
- Пороки развития — 5%
- Почти половина пациентов (47%) была помещена в отделения интенсивной терапии новорождённых

Хотя инсулинотерапия и интенсивная терапия перед родами и после них улучшали прогноз для детей диабетических матерей, осложнения у новорождённых и пороки развития, наблюдавшиеся у потомства диабетических матерей вносили вклад в увеличение смертности на 0,6–4,8%. Строгий гликемический контроль до зачатия и во время беременности был связан с уменьшением как смертности, так и частоты осложнений при родах.

Дети, рождённые у матерей с прегестационным диабетом, имеют особо высокий риск смертности и появления сопутствующих заболеваний.

Данные опроса, проведённого в Великобритании в 2002–2003 гг. показали, что у женщин с СД1 и СД2 по сравнению с общей популяцией рожавших женщин повышен риск преждевременных родов (36% и 7% соответственно), в два раза выше вероятность рождения ребёнка с макросомией (22% и 11%), в три раза выше вероятность рождения ребёнка с дистоцией (8% и 3%), что приводит к десятикратному росту частоты повреждения плечевого сплетения ребёнка. Половина детей, рождённых у матерей с СД, помещалась в отделение интенсивной терапии, в то время как в общей популяции только 6% детей потребовали интенсивного ведения. Уровень перинатальной смертности составил 31,8 случаев на 1000 пациентов, что в четыре раза больше, чем в общей популяции. Частота смерти в первые три месяца жизни у детей матерей с СД была в три раза выше, чем у детей матерей без диабета.

В другом исследовании, проведённом в канадской провинции Новая Шотландия, было установлено, что уровень перинатальной смертности у детей матерей с СД1 был в три раза выше по сравнению с детьми матерей без СД (17,4 случаев на 1000 беременностей против 5,9 случаев). Такие дети чаще по сравнению с общей популяцией были крупными для своего гестационного возраста (45% и 13%), а также чаще имели серьёзные аномалии развития (9% и 3% соответственно).

Врождённые аномалии развития

Дети матерей с СД подвергаются значительному риску серьёзных аномалий развития из-за гипергликемии у матери во время зачатия и на ранних этапах вынашивания. Общий уровень риска у таких детей составляет 5-6%, и он значительно, до 10–12%, возрастает у детей инсулинопотребных матерей. В исследовании, затронувшем 13 тысяч детей с аномалиями развития и 5 тысяч детей без них, было определено, что риски изолированных и множественных аномалий наиболее высоки у детей матерей с прегестационным диабетом (в 3,17 раза выше, чем для контрольной группы детей матерей без СД). У детей матерей с гестационным диабетом риски были в 1,42 раза выше, чем в контрольной группе.

Врождённые пороки развития являются причиной примерно половины всех случаев перинатальной смертности у детей матерей с диабетом. Этот риск может быть уменьшен за счёт обеспечения строгого гликемического контроля перед зачатием и в первые 8 недель беременности.

Две трети всех пороков у детей матерей с СД затрагивают сердечно-сосудистую систему (8,5 случаев из 100 живорождённых) и центральную нервную систему (5,3 случая на 100 живорождённых).

Пороки сердечно-сосудистой системы встречаются в диабетических беременностях с частотой 3-9%. Наиболее частые дефекты включают в себя транспозицию магистральных артерий, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, дефект межжелудочковой перегородки, общий артериальный ствол, атрезию трёхстворчатого клапана, открытый артериальный проток.

Анэнцефалия и *spina bifida* встречаются у детей матерей с СД в 13 и 20 раз более часто, чем в общей популяции.

Сгибательные контрактуры конечностей, аномалии развития позвоночника, расщепление нёба и губы, аномалии развития кишечника у детей матерей с СД также встречаются чаще, чем в общей популяции.

Большая часть случаев функционального сужения нисходящей ободочной кишки происходит у детей матерей с СД. Функциональное сужение нисходящей ободочной кишки – редкое заболевание, проявляющееся в преобладающей неспособности кишки пропускать меконий.

Большая часть случаев синдрома каудальной регрессии происходит у детей матерей с СД. Этот синдром проявляется в целом ряде структурных дефектов развития, и часто сопровождается слиянием нижних конечностей, отсутствием наружных половых органов, неперфорированным анусом. У детей матерей с СД он встречается в 200 раз чаще, чем в общей популяции.

Преждевременные роды

Как спонтанные, так и проводимые по медицинским показаниям досрочные роды у матерей с сахарным диабетом наблюдаются чаще, чем у матерей без него (см. табл. 7, стр. 107).

Перинатальная асфиксия

Дети матерей с СД имеют более высокий риск внутриматочной или перинатальной асфиксии из-за макросомии, затрудняющей ход родов как непосредственно,

Состояние	Частота, %	Комментарий
Перинатальная смертность	0,6 – 4,8	Меньшие значения соответствуют лучшему гликемическому контролю и ведению пациентки во время беременности
Кесарево сечение	32 – 45	Большие значения связаны с меньшей смертностью при родах
Преждевременные роды на сроке < 37 недель	24 – 36	
Преждевременные роды на сроке < 34 недель	14 – 16	
Врождённые пороки развития	1,7 – 9,4	Меньшие значения связаны с более строгим гликемическим контролем до рождения и на ранних сроках беременности
Перинатальная асфиксия, в т. ч. дистресс-синдром плода во время родов, низкая 1-минутная оценка Апгар, внутриматочная смерть плода	9 – 27	Более низкие значения связаны с более тщательным контролем во время родов и необходимым вмешательством
Макросомия	9 – 47	Более низкие значения связаны с более строгим гликемическим контролем во время беременности; тесная связь с гипогликемией у новорождённого
Внутриутробная задержка роста	2 – 8	
Респираторный дистресс-синдром	2 – 6	
Гипогликемия	5 – 25	Сильно связана с макросомией, более низкие значения наблюдаются при более жёстком гликемическом контроле во время беременности
Гипокальциемия	4	Как правило, асимптоматична
Полицитемия (гематокрит > 65%)	5	
Гипербилирубинемия	11 – 29	
Симптоматическая кардиомиопатия	5 – 10	
Асимптоматическая кардиомиопатия	30 – 50	

Таблица 7: Перинатальная смертность и заболеваемость у детей матерей-диабетиков

так и при развивающихся осложнениях (дистоция плечиков), и из-за кардиомиопатии, проявляющейся в нарушениях ритма сердца плода. Литературные источники обычно включают в число признаков асфиксии нарушения ритма сердца плода во время родов, низкие показатели по шкале Апгар, внутриматочная смерть плода. В исследовании 162 детей матерей с сахарным диабетом проявления перинатальной асфиксии были отмечены в 27% случаев. Перинатальная асфиксия коррелирует с гипергликемией при родах, недоношенностью, нефропатией. Наличие у матери сосудистых осложнений, вызванных нефропатией, может также внести вклад в развитие гипоксии плода и последующей перинатальной асфиксии.

Макросомия

Макросомия, определяемая как вес при рождении, превышающий 90 перцентиль популяционной таблицы роста, или превышающий 4000 г, является довольно обычным осложнением у детей матерей с диабетом. Макросомия наблюдается при любых типах диабетической беременности, однако при прегестационном диабете у матери частота макросомий выше. В популяционном исследовании 3700 детей матерей с СД1, проведенном в Швеции в 1998–2007 гг., 47% детей имели вес, превышающий 90-й перцентиль, то есть были крупными для своего гестационного возраста. В другом шведском исследовании, изучавшем все случаи рождения в Швеции в 1992–2004 гг., было показано, что дети матерей с диабетом имеют в четыре раза большую вероятность быть крупными для своего гестационного возраста по сравнению с детьми матерей без СД (15,8% против 3,6%).

Макросомия связана с непропорциональным развитием, проявляющемся в увеличенном весовом индексе¹, увеличении отношений «грудь–голова» и «плечо–голова», увеличенном количестве жировой ткани, более толстых жировых складках верхних конечностей по сравнению с контрольной группой детей без диабета с аналогичными весом и ростом. В результате при рождении дети диабетических матерей часто выглядят (рис. 1, стр. 22) большими и полнокровными, с увеличенными отложениями жировой ткани в абдоминальной и плечевой областях, и имеют признаки висцеромегалии².

Дети диабетических матерей с диспропорциональной макросомией подвержены более высокому риску гипербилирубинемии, гипогликемии, ацидоза, респираторного дистресса, дистоции плечиков и повреждения плечевого сплетения по сравнению с детьми без макросомии.

Родовые травмы

Макросомия предрасполагает к получению родовых травм, в особенности дистоции плечиков. Дистоция отмечается примерно у трети макросомных детей матерей с СД. Дистоция связана с увеличенным риском повреждения плечевого сплетения, переломами ключицы и плечевой кости, перинатальной асфиксией, и, реже, с кефалогематомой, субдуральными гемorragиями, параличом лицевого

¹ Индекс, вычисляемый как m/h^3 , где m - масса тела в кг, h - рост в м.

² Увеличение внутренних органов, часто проявляется в виде нефромегалии, гепатомегалии, спленомегалии.

нерва. Риск дистонии плечиков увеличивается при диспропорциональном развитии плода.

Респираторный дистресс

Респираторный дистресс является обычным осложнением у детей матерей с СД. Его развитие в основном связано с увеличенным риском респираторного дистресс-синдрома новорождённого из-за недостаточности сурфактантной системы лёгких.

Респираторный дистресс-синдром

Респираторный дистресс-синдром, вызванный сурфактантной недостаточностью, у детей матерей с СД наблюдается чаще, чем в популяции, по следующим причинам:

- Дети матерей с СД имеют большую вероятность родиться недоношенными.
- При одинаковом гестационном возрасте дети матерей с СД имеют большую вероятность развития РДС, чем дети матерей без СД, поскольку гипергликемия у матери, как предполагается, замедляет развитие сурфактантной системы лёгких. Возможный механизм влияния гипергликемии связан с неонатальной гиперинсулинемией, которая влияет на индукцию созревания лёгких посредством глюкокортикоидов. Риск развития РДС у недоношенного ребёнка матери с СД, хорошо контролировавшей свой диабет, практически не отличается от риска у детей схожего гестационного возраста у матерей без диабета.

Другие причины респираторного дистресса

Кроме РД, причинами развития респираторного дистресса у детей матерей с СД являются транзиторное тахипноэ новорождённых и кардиомиопатия.

Транзиторное тахипноэ новорождённых у детей матерей с СД наблюдается в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции. Механизм развития этого осложнения возможно связан с уменьшенной секрецией лёгочной жидкости у плода матери с СД. Также свой возможный вклад вносит кесарево сечение, чаще проводимое детям матерей с СД по сравнению с детьми матерей без него.

Метаболические осложнения

У детей матерей с СД увеличен риск развития метаболических осложнений в неонатальном периоде. Наиболее часто среди этих осложнений встречаются гипогликемия, гипокальциемия и гипомагниемия.

Гипогликемия

Гипогликемия, то есть уровень глюкозы крови ниже 2,2 ммоль/л, является частым осложнением у детей матерей с СД. Согласно одному крупному исследованию, гипогликемия наблюдалась у 27% детей матерей с диабетом. Обычно гипогликемия у новорождённого наблюдается в первые несколько часов после

рождения. По этой причине дети матерей с СД требуют тщательного контроля уровня глюкозы крови после родов, им также часто требуется введение глюкозы, в том числе и в виде парентеральной инфузии. По нашей практике гиперинсулинемическое состояние обычно длится от двух до четырёх дней. У новорождённых, требующих введения глюкозы, признаком падающего уровня инсулина плазмы является поддержание нормального уровня глюкозы крови при постепенном снижении поступления дополнительной глюкозы. Если у ребёнка сохраняется устойчивая гипогликемия, требующая введения глюкозы в дозах, превышающих 8–10 мг/кг в минуту, и это состояние не проходит в течение первой недели жизни, то необходимы дополнительные исследования для установления причин такой гипогликемии.

Гипогликемия характерна для макросомных детей, поскольку устойчивая гиперинсулинемия новорождённого уже не купируется поступлением повышенного количества глюкозы от матери. Строгий гликемический контроль во время беременности уменьшает, хотя и не исключает полностью вероятность неонатальной гипогликемии. Так, в исследовании 78 матерей с СД1, которые строго контролировали уровни глюкозы крови во время беременности, гипогликемия была обнаружена у 14% новорождённых.

Недоношенные и маленькие для своего гестационного возраста дети также имеют повышенный риск развития неонатальной гипогликемии, так как запасы гликогена в их организме истощены, а гиперинсулинемия уменьшает возможности организма по мобилизации гликогена печени. У таких детей гипогликемия может длиться более 2–4 дней и может потребовать продолжительной инфузии глюкозы в увеличенных количествах.

Хотя нет литературных данных о потребной калорийности пищи детей матерей с СД, по практическому опыту можно заключить, что после восстановления нормального гликемического контроля потребность в калориях у ребёнка матери с СД не отличается от таковой у ребёнка здоровой матери, последующий набор и потеря веса регулируются организмом ребёнка естественным образом. Однако потомство матерей с СД имеет повышенный риск избыточного набора веса в детстве.

Гипокальциемия

К гипокальциемии относятся случаи, в которых концентрация общего кальция плазмы крови составляет менее 1,8 ммоль/л, или концентрация ионизованного кальция — менее 1 ммоль/л, или у детей с весом при рождении меньше 1500 г концентрация ионизованного кальция менее 0,8 ммоль/л. Гипокальциемия наблюдается у как минимум 5% детей матерей с СД, а в некоторых исследованиях — до 30%. Хороший гликемический контроль во время беременности снижает риск неонатальной гипокальциемии.

Наименьшая концентрация кальция в плазме обычно наблюдается между 24 и 72 часами после рождения. Гипокальциемия у доношенных детей матерей с СД обычно асимптоматична и проходит без специального лечения. В связи с этим мы не рекомендуем тотальный скрининг на гипокальциемию. Однако, уровни кальция в плазме должны измеряться у детей с подёргиваниями, сонливостью, апноэ, тихипноэ, судорожными припадками, а также у недоношенных детей, детей с асфиксией, респираторным дистрессом, подозрением на инфекцию.

Гипомагниемия

Гипомагниемией называется состояние, при котором содержание магния в плазме крови становится ниже 0,75 ммоль/л. Оно наблюдается у почти 40% детей матерей с СД в течение первых трёх дней жизни. Предполагается, что низкий уровень магния у новорождённого объясняется гипомагниемией матери, вызванной потерями мочи, происходящими при диабете. Также свой вклад может вносить недоношенность ребёнка.

Гипомагниемия обычно преходяща и асимптоматична, и не требует специального лечения. Однако гипомагниемия может снизить секрецию паратгормона и ответную реакцию организма на паратгормон. В связи с этим, некоторые новорождённые с гипокальциемией и гипомагниемией могут не реагировать на попытки коррекции гипокальциемии до тех пор, пока не будет скорректирована гипомагниемия.

Полицитемия и синдром повышенной вязкости крови

У детей матерей с СД чаще, чем в популяции детей матерей без диабета, наблюдаются случаи повышения уровня гематокрита, включая полицитемию, под которой понимается повышение уровня гематокрита выше 65%. В уже упоминавшемся выше масштабном исследовании из 276 детей, у которых измерялся гематокрит, у 17% детей матерей с СД уровень гематокрита превышал 60%, а у 5% наблюдалась полицитемия. Это осложнение связано с повышением концентрации эритропоэтина, вызванным хронической гипоксемией плода. Также свой вклад в повышение уровня гематокрита может вносить приток крови от плаценты после прохождения родового канала ребёнком (трансфузия плацентарной крови) в условиях, когда мать или дитя находятся в состоянии дистресса.

Полицитемия может приводить к развитию синдрома повышенной вязкости крови и к вызванным им осложнениям: внутрисосудистой агглютинации, ишемии и инфаркту жизненно важных органов. Повышенная вязкость крови считается причиной повышенной встречаемости тромбоза почечных вен у детей матерей с СД.

Для диагностирования полицитемии необходимо измерение уровня гематокрита в течение первых 12 часов жизни.

Истощение запасов железа

Объединённая ёмкость запасов железа в эритроцитах и в депо у детей матерей с СД снижена. Степень истощения запасов железа в организме при рождении обратно пропорциональна степени выраженности полицитемии, что заставляет предполагать перенос железа у плода из депо в массу эритроцитов. Однако, литературных данных о необходимости проведения терапии железодефицита нет, и такая терапия не рекомендуется. Избыток железа, накопленный в полицитемической массе эритроцитов, должен перераспределиться в организме после распада избыточных эритроцитов.

Гипербилирубинемия

Гипербилирубинемия отмечается у 11–29% детей матерей с СД. В упоминавшемся исследовании 530 детей матерей с СД 25% детей получали лечение по поводу гипербилирубинемии. Следует отметить, что большинство этих детей были недоношенными. Кроме недоношенности, другими факторами развития желтухи новорождённого могут быть плохой гликемический контроль матери во время беременности и родов, макросомия, полицитемия.

Кардиомиопатия

У детей матерей с СД повышен риск развития преходящей гипертрофической кардиомиопатии. Наиболее существенным изменением при этой патологии является утолщение межжелудочковой перегородки с сопутствующим сокращением объёма полостей сердца, что зачастую приводит к обструкции выходного тракта левого желудочка. Это состояние также усугубляется за счёт выворачивания створки митрального клапана во время сердечной систолы, что приводит к ещё более заметному ухудшению оттока крови из желудочка и к появлению обратного тока крови через митральный клапан.

Осложнение обычно является бессимптомным, однако у 5–10% детей оно сопровождается респираторным дистрессом или признаками недостаточного сердечного выброса и сердечной недостаточности. На рентгенограмме грудной клетки имеются признаки кардиомегалии, при эхокардиографии хорошо заметна гипертрофия. Кардиомиопатия преходяща и обычно приходит в норму по мере нормализации концентрации инсулина в плазме. Если у ребёнка наблюдались какие-либо симптомы заболевания, то они обычно проходят через 2–3 недели поддерживающего лечения, а эхокардиографические признаки исчезают через 6–12 месяцев. Поддерживающее лечение обычно включает в себя возмещение жидкостей путём внутривенной трансфузии и назначение пропранолола. Инотропные агенты противопоказаны, поскольку они могут уменьшить объём желудочка и усугубить нарушение оттока крови из желудочка.

Гипертрофия миокарда обычно объясняется гиперинсулинемией плода, из-за которой увеличиваются синтез и депонирование жира и гликогена в клетках миокарда. Наиболее вероятно такое осложнение у детей матерей, не обеспечивавших строгий гликемический контроль во время беременности. Однако, увеличение массы сердечной мышцы отмечалось и у детей матерей со строгим гликемическим контролем (ГГ <7,5%).

У некоторых детей матерей с СД развивается застойная кардиомиопатия, более распространённый процесс гипертрофии и гиперплазии клеток миокарда, которая часто сопровождается перинатальной асфиксией, гипогликемией, гипокальциемией. Эхокардиография показывает растянутое и плохо сокращающееся сердце. Это состояние также обычно проходит после нормализации метаболических отклонений.

10.3 Особенности ведения новорождённого ребёнка матери с СД

При ведении новорождённого ребёнка матери с СД необходимо кроме обычных акушерских процедур предусматривать и своевременно лечить любое осложнение, связанное с материнской гипергликемией. Риск развития осложнений, как обсуждалось выше, зависит от гестационного возраста ребёнка, веса при рождении, степени тяжести материнской гипергликемии.

В нашей практике используется следующий подход:

1. До родов производится оценка потребности в реанимационных мероприятиях для новорождённого на основании гестационного возраста, предполагаемого веса при рождении, наличия врождённых аномалий или родовых осложнений, способа родовспоможения (например, кесарево сечение).
2. Сразу после родов проводятся обычные акушерские мероприятия, включающие обсушивание, очистку дыхательных путей от секрета, согревание, быструю оценку клинического статуса новорождённого по его ЧСС, дыхательным усилиям, мышечному тону, результатам внешнего осмотра на наличие врождённых аномалий. Необходимость дальнейшего вмешательства определяется на основе этой первоначальной оценки. Если дополнительные реанимационные мероприятия не нужны, ребёнок должен быть передан матери для непосредственного ухода и первого кормления грудью в родовой палате.
3. Последующая оценка состояния производится после перевода из родовой палаты и включает тщательный осмотр и лабораторные исследования на наличие гипогликемии и полицитемии.
4. Если у ребёнка есть признаки цианоза, необходимо проведение оценки наличия сердечных и дыхательных осложнений, включая измерение насыщения кислородом путём проведения пульс-оксиметрии.
5. Мониторинг уровня глюкозы проводится первые 1–2 часа после рождения, а также при возникновении симптомов гипогликемии. Образцы крови должны забираться перед кормлением. Наблюдение за уровнем глюкозы продолжается первые 12–24 часа жизни. После истечения 24 часов скрининг продолжается у тех детей, уровень глюкозы плазмы крови которых ниже 2,5 ммоль/л, и проводятся до тех пор, пока кормления не становятся регулярными, а уровни ГК нормализуются. В наших клиниках реагирование по поводу гипогликемии начинается при уровнях ГК ниже 2,2 ммоль/л в первые 24 часа жизни, и при уровнях ГК ниже 2,8 ммоль/л в последующее время.
6. Гематокрит необходимо измерять в первые часы после рождения.
7. При наличии признаков желтухи необходимо измерять уровень билирубина.
8. Измерение уровней кальция и магния необходимо проводить у детей с признаками гипокальциемии и гипوماгнемии (например, судороги и тремор).

9. При отсутствии каких-либо существенных осложнений ребёнку обеспечивается обычное акушерское ведение.

10.4 Отдалённые последствия материнской гипергликемии

Изучение отдалённых последствий показывает, что дети, вынашиваемые в условиях гипергликемии у матери, имеют более высокую вероятность метаболических осложнений при последующем развитии, а также отсроченных осложнений развития нервной системы.

Сахарный диабет

Дети матерей с СД имеют увеличенную вероятность развития СД, что в какой-то мере может быть объяснено генетическими факторами. Риск развития СД1 в течение жизни составляет 2% в случае наличия СД1 у матери, 6% — при наличии СД1 у брата или сестры, и 65% (до возраста 60 лет) — при наличии СД1 у идентичного близнеца. У детей из общей популяции, не имеющих родственников с СД1, риск развития СД1 составляет 0,3–0,4%.

Развитие СД2 также во многом определяется генетической восприимчивостью. Риск развития СД2 в течение жизни ребёнка, имеющего родственника с СД2, в 5–10 раз выше, чем у ребёнка с таким же весом и возрастом без родственников с СД2.

На развитие СД2 также могут влиять ненормальные метаболические условия, создававшиеся при вынашивании матерью с СД. Данные исследования индейцев племени пима, имеющих самую высокую в мире распространённость гестационного СД, показывают, что 45% потомства матерей с ГСД заболевают СД2 к возрасту 20–24 года по сравнению с потомством матерей с преддиабетом или без диабета. Продолжение наблюдения показало, что более 66% детей матерей с ГСД заболели СД2 к 34 годам.

Ожирение и нарушения обмена углеводов

Воздействие материнской гипергликемии во время вынашивания приводит к гиперинсулинемии плода и может повлиять на формирование адипозных тканей организма и бета-клеток поджелудочной железы. Это может привести к увеличению индекса массы тела ИМТ и нарушениям метаболизма глюкозы, что в свою очередь увеличивает риски развития ожирения. Такое влияние наблюдается у детей матерей как с прегестационным, так и с гестационным СД.

Ряд исследований показал, что дети матерей с прегестационным СД имеют повышенный риск увеличения ИМТ и развития нарушений метаболизма глюкозы.

В одном из исследований изучались подростки из семей матерей с прегестационным СД 1 и 2 типа. Исследование показало, что они имеют повышенный ИМТ по сравнению с контрольной группой из семей без диабета у матери (24,6 против 20,9 кг/м²). У изученных подростков признаки макросомии, часто наблюдавшейся при рождении, не проявляли себя через год после рождения, однако в подростковом

возрасте имелось ожирение. У 36% детей матерей с СД были обнаружены нарушения в метаболизме глюкозы, которые связывались исследователями с повышенной концентрацией инсулина в амниотической жидкости при вынашивании.

В другом исследовании отмечалось, что дети (возраст от 5 до 18 лет), рождённые у матерей с СД, были выше, тяжелее, и имели более высокий ИМТ, чем сопоставимые дети из контрольной группы.

В исследовании взрослых пациентов без сахарного диабета было установлено, что если СД имела мать пациента, то вероятность наличия у него нарушенной толерантности к глюкозе и дефектов секреторного инсулинового ответа на нагрузку глюкозой была выше, чем у пациентов из контрольной группы, детей отцов с СД1. Уровни панкреатического полипептида плазмы крови у изученных пациентов были низкими, что заставило исследователей предположить нарушения в парасимпатической регуляции работы ПЖ.

Дети матерей с гестационным СД также имеют повышенные риски развития ожирения и нарушений метаболизма глюкозы.

Исследования индейцев пима показали, что при отсутствии начальных различий в весе исследуемых в возрасте 1,5 лет к возрасту 7 лет дети матерей с СД весили больше при сопоставимом росте.

В популяционном финском исследовании подростки, рождённые матерями с ГСД, имели более высокий ИМТ по сравнению с контрольной группой (20,8 и 20,2 кг/м²), имели более высокую вероятность повышенного веса (18,8% и 8,4%), большую окружность талии (73,3 и 71,5 см), более высокие уровни инсулина натощак (10,2 и 9,3 мЕд/л).

В датском исследовании было установлено, что риски наличия избыточного веса у детей матерей с ГСД и СД1 в два раза выше, чем в популяции. Риск развития метаболического синдрома был в 4 раза выше у детей матерей с ГСД и в 2,5 раза выше у детей матерей с СД1, чем в популяции детей матерей без СД.

Влияние на нервно-психическое развитие

Развитие нервной системы у детей матерей с СД, хорошо контролировавших гликемию во время беременности, в целом практически не отличается от развития детей матерей без диабета. Однако, плохой контроль за гликемией может иметь последствия в развитии потомства.

Так, в одном исследовании была установлена отрицательная связь между окружностью головы в 3 года и уровнями ГГ матери во время беременности. Было также установлено, что меньшие окружности головы соответствуют большей вероятности низкого интеллектуального уровня ребёнка.

В другом исследовании 196 детей матерей с СД было обнаружено, что психомоторное развитие в возрасте 6–9 лет было связано с концентрацией кетонов у матери во втором и третьем триместрах беременности.

Пероральный глюкозотолерантный тест

Описание теста

Оральный глюкозо-толерантный тест (ОГТТ) — тест, позволяющий установить, имеется ли диабет или нарушенная толерантность глюкозы в случае, если при обычном измерении уровня глюкозы в крови натощак получены пограничные значения.

ОГТТ проводится для установления диагноза лицам, у которых при скрининговом обследовании обнаруживается концентрация глюкозы плазмы крови натощак больше 6,1 ммоль/л и меньше 6,9 ммоль/л. ОГТТ сдаётся только в лаборатории, применять для его проведения глюкометр нельзя. Также ОГТТ проводится у беременных без СД в анамнезе на 24–28 неделе гестации. Интерпретация результатов у беременных проходит по особому протоколу.

ОГТТ не проводится пациентам с установленным диагнозом «Сахарный диабет 1 типа».

Проведение ОГТТ безопасно, не может привести к развитию сахарного диабета даже в случае уже идущего аутоиммунного процесса или наличия нарушенной толерантности к глюкозе. Проведение ОГТТ безопасно во время беременности как для будущей мамы, так и для плода.

Протокол проведения ОГТТ включает в себя следующие действия:

1. 8–14-тичасовое голодание перед тестом (проводится утром натощак).
2. В течение трёх дней перед тестом - нормальное питание с достаточным содержанием углеводов (не менее 150 г/день).
3. Последний приём пищи перед анализом (то есть ужин накануне теста) должен содержать 30–50 г углеводов.
4. Умеренная физическая активность (без нагрузок, но и не постельный режим).
5. За 3 дня до теста отменяются тиазидные диуретики, контрацептивы, глюкокортикоиды, поливитамины, препараты железа, β -адреноблокаторы, β -адреномиметики, препараты, содержащие углеводы.

6. Во время проведения пробы запрещается курить, пить кофе. Пить воду разрешается.
7. В процессе проведения пробы пациент должен преимущественно сидеть.
8. Тест не проводится во время инфекционного заболевания, при повышении температуры тела, при обострении хронического панкреатита, при наличии демпинг-синдрома у пациентов с резекцией желудка в анамнезе. Тест не проводится при раннем токсикозе беременных (рвота, тошнота). Тест не проводится при необходимости соблюдения строгого постельного режима.
9. Тест проводится только в лаборатории на биохимическом анализаторе либо анализаторе глюкозы. Использование портативных приборов для проведения теста запрещено.
10. В начале теста проводится определение уровня гликемии натощак.
11. 75 граммов безводной глюкозы (или 82,5 г моногидрата глюкозы) в 250–300 мл воды выпивается в течение 5 минут. Для детей — 1,75 граммов безводной глюкозы на килограмм массы, но не более 75 граммов.
12. Допускается добавление к раствору глюкозы небольших количеств (10–15 мл) свежевыжатого лимонного сока в случае непереносимости пациентом избыточно сладкого вкуса.
13. Уровень гликемии определяется через 1 и через 2 часа.

Интерпретация результатов ОГТТ

Диагноз «Сахарный диабет» ставится, если концентрация глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, а концентрация глюкозы в плазме через 2 часа после начала теста $\geq 11,1$ ммоль/л.

Диагноз «Нарушение толерантности к глюкозе» ставится, если концентрация глюкозы в плазме крови натощак $< 7,0$ ммоль/л, а концентрация глюкозы в плазме через 2 часа после начала теста $\geq 7,8$ ммоль/л и $< 11,1$ ммоль/л.

Диагноз «Нарушенная гликемия натощак» ставится, если концентрация глюкозы в плазме крови натощак находится в диапазоне 6,1–6,9 ммоль/л, а концентрация глюкозы в плазме через 2 часа после начала теста $< 7,8$ ммоль/л.

Отрицательным результат теста признаётся при концентрации глюкозы в плазме крови натощак $< 6,1$ ммоль/л и концентрации глюкозы в плазме через 2 часа после начала теста $< 7,8$ ммоль/л.

Интерпретация результатов ОГТТ у беременных

Диагноз «Гестационный сахарный диабет» ставится при выявлении любого из представленных ниже уровней глюкозы.

Натощак	$\geq 5,1$ ммоль/л
Через час	$\geq 10,0$ ммоль/л
Через 2 часа	$\geq 8,5$ ммоль/л

Список литературы

1. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy / L. R. Nielsen [et al.] // *Diabetes care*. — 2004. — Vol. 27, no. 5. — Pp. 1200–1201. — URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/27/5/1200.full.pdf>.
2. Intrapartum maternal glycemic control in women with insulin requiring diabetes: a randomized clinical trial of rotating fluids versus insulin drip / V. A. Rosenberg [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. — 2006. — Vol. 195, no. 4. — Pp. 1095–1099. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16893507>.
3. *Simopoulos A. P.* Dietary control of hypertension and obesity and body weight standards // *J Am Diet Assoc*. — 1985. — Vol. 85, no. 4. — Pp. 419–422. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3980888>.
4. Simplifying the intravenous glucose tolerance test / N. A. Posner [et al.] // *The Journal of reproductive medicine*. — 1982. — Oct. — Vol. 27, no. 10. — Pp. 633–638. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7175833>.
5. Summary Chart of U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use / U.S. CDC. — June 2012. — URL: <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/UnintendedPregnancy/Docs/USMEC-Color-62012.docx>.
6. *White P.* Diabetes mellitus in pregnancy // *Clin Perinatol*. — 1974. — Vol. 1, no. 2. — Pp. 331–347. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4620153>.
7. *Дедов И. И., Краснопольский В. И., Сухих Г. Т.* Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // *Сахарный диабет*. — 2012. — № 4. — С. 4–10. — URL: http://dmjournal.ru/_mod_files/_upload/SD2012_4_4.pdf.