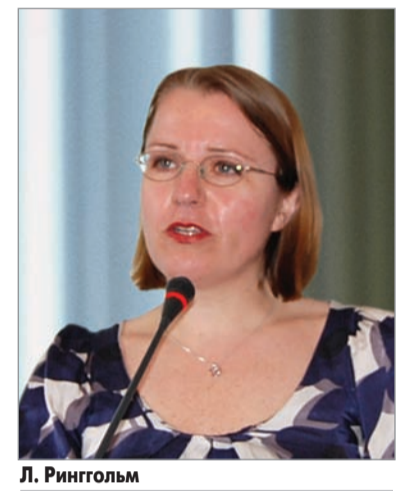


Диабет и беременность: европейский опыт ведения пациенток

По материалам III Украинского обучающего курса EASD

Этой статьей мы продолжаем серию публикаций по материалам III Украинского обучающего курса Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), проходившего 14-16 апреля в г. Одессе. Предлагаем читателям ознакомиться с информацией, представленной в лекции ученого и клинициста из Дании Лене Рингольм (Lene Ringholm), практическая и научная работа которой сосредоточена на проблеме сахарного диабета (СД) у беременных.



Л. Рингольм

В многочисленных исследованиях было показано, что наличие СД, особенно неконтролируемого, у беременных ассоциируется с более тяжелым течением беременности и более высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов по сравнению с женщинами без нарушений углеводного обмена. Так, в проспективном многоцентровом исследовании с участием 990 беременных с СД 1 типа, наблюдавшихся в 8 медицинских центрах Дании с 1993 по 1999 год (всего 1218 беременностей), было показано, что у этой категории пациенток в 7 раз выше частота преэклампсии и преждевременных родов, в 5 раз – мертворождения, в 2 раза – врожденных пороков и макросомии у новорожденных (D.M. Jensen et al., 2004). Макросомия может на первый взгляд показаться не очень опасным осложнением, однако она нередко утяжеляет течение родов и является одним из основных факторов повышения частоты кесарева сечения в когорте женщин с СД.

Важно отметить, что в приведенном исследовании в случаях беременности с неблагоприятными перинатальными исходами (перинатальная смерть и/или врожденные пороки) отмечались более высокие показатели гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) до и во время беременности (D.M. Jensen et al., 2004).

Контроль показателей гликемии является важнейшим условием благополучного течения и разрешения беременности у женщин с СД. При этом целевые значения HbA_{1c} у больных СД во время беременности должны быть ниже, чем у небеременных.

Чтобы обеспечить нормальное течение беременности у пациенток с СД, следует стремиться к достижению таких же показателей гликемии, как у здоровых беременных. В свою очередь, у здоровых беременных уровень HbA_{1c} достоверно ниже, чем у здоровых небеременных. Так, верхней границей нормы на ранних сроках беременности является уровень HbA_{1c} 5,7%, на более поздних сроках – 5,6%, в то время как у небеременных – 6,3% (L. Ringholm Nielsen et al., 2004).

Проблемы, которые могут возникнуть во время беременности, как и подходы к ведению, отличаются в случаях беременности у женщин с ранее диагностированным СД (чаще 1 типа) и выявления СД непосредственно во время беременности (гестационного СД).

Гестационный СД

Гестационным СД называют нарушение толерантности к глюкозе различной степени тяжести, которое начинается или впервые выявляется во время беременности.

Известно, что во время беременности у здоровой женщины снижается чувствительность периферических тканей к инсулину, то есть развивается физиологическая инсулинорезистентность. Если β-клетки поджелудочной железы не скомпрометированы, они усиливают секрецию инсулина, поддерживая тем самым нормогликемию (рис. 1А). Однако у некоторых женщин функция β-клеток несколько снижена. Вне беременности секретируемого ими инсулина достаточно для поддержания нормального уровня гликемии, но полностью компенсировать физиологическую

инсулинорезистентность, возникающую при беременности, они не могут. В результате во время беременности развивается гипергликемия – гестационный СД (рис. 1Б).

В большинстве случаев после родоразрешения равновесие в системе регуляции углеводного обмена восстанавливается, однако следует помнить, что гестационный СД является одним из важнейших предикторов развития гестационного СД при следующей беременности и СД 2 типа в будущем.

Как выявлять гестационный СД? В разных странах мира применяются различные подходы: в некоторых проводится массовый скрининг беременных с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ), в других – только у беременных из групп риска:

- с глюкозурией;
- более старшего возраста;
- с высоким индексом массы тела;
- с наличием СД у родственников первой линии;

– с гестационным СД в анамнезе (при предыдущих беременностях).

Критерии диагностики гестационного СД согласно рекомендациям авторитетных международных организаций приведены в таблице 1.

Следует помнить, что гестационный СД ассоциируется как с ближайшими, так и с отдаленными негативными последствиями. К первой группе относятся такие осложнения:

- во время беременности – гипертензия, преэклампсия, преждевременные роды;
- во время родов – плечевая дистония, кесарево сечение, повреждение родовых путей;
- со стороны новорожденного – макросомия, гипогликемия, недоношенность, желтуха, респираторный дистресс-синдром.

Неонатальная смертность при гестационном СД относительно невысокая.

Среди отдаленных неблагоприятных последствий гестационного СД следует отметить следующие:

- у матери: СД 2 типа (до 70% случаев), ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания;
- у ребенка: нарушенная толерантность к глюкозе, включая гестационный СД; другие метаболические факторы риска; другие заболевания.

Корреляция высоких показателей гликемии с повышением частоты неблагоприятных исходов беременности была установлена достаточно давно и неоднократно подтверждена. А как влияют на течение и исход беременности показатели гликемии, которые несколько выше нормы, но ниже уровня, характерного для клинически явного СД? С целью прояснить этот вопрос было проведено крупное международное многоцентровое проспективное обсервационное исследование HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), в которое включили 25 505 женщин из 9 стран. Всем участницам проводили ПТТГ на 24-32-й неделе беременности. Результаты исследования оставались скрытыми для пациенток и исследователей и, соответственно, включались в статистический анализ, если уровень глюкозы крови натощак был <5,8 ммоль/л, а уровень гликемии через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы – <11 ммоль/л. Таких пациенток было 23 316.

В исследовании HAPO была установлена прямая линейная корреляция между показателями гликемии (натощак, через 1 и 2 ч при проведении ПТТГ) и частотой первичных конечных точек исследования: увеличения массы тела новорожденного свыше 90-го перцентиля для гестационного возраста, повышения уровня С-пептида в пуповинной крови свыше 90-го перцентиля, первичного кесарева сечения и гипогликемии у новорожденных (с поправкой на другие факторы риска). Похожая корреляция была обнаружена и для вторичных конечных точек (преэклампсия, преждевременных родов, плечевой дистонии или повреждения во время родов, гипербилирубинемии, необходимости проведения интенсивной терапии новорожденного). Следует еще раз подчеркнуть, что корреляция была линейной, то есть

не было какого-либо определенного порогового значения гликемии, после которого бы риск начал резко повышаться. Он повышен даже при очень незначительном увеличении гликемии (рис. 2).

На основании полученных в исследовании HAPO результатов Международная ассоциация групп изучения проблемы диабета у беременных (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) предложила более жесткие критерии диагностики гестационного СД. Согласно рекомендациям IADPSG для установления диагноза гестационного СД достаточно соответствия хотя бы одному из нижеперечисленных критериев:

- гликемия натощак ≥5,1 ммоль/л;
- гликемия через 1 ч при проведении ПТТГ ≥10 ммоль/л;
- гликемия через 2 ч при проведении ПТТГ ≥8,5 ммоль/л.

Согласно рекомендациям IADPSG ПТТГ следует проводить на 24-28-й неделе гестации всем без исключения беременным. Кроме того, при наличии факторов риска обязательно определение глюкозы крови натощак или в любое время дня при первом обращении женщины по поводу беременности. При отсутствии факторов риска такое исследование желательно.

Организация	Метод диагностики	Критерий диагностики
Американская диабетическая ассоциация (ADA)	3-часовой ПТТГ с 75 г глюкозы	Повышение уровня глюкозы в плазме венозной крови как минимум в 2 из 3 измерений: натощак – ≥5,3 ммоль/л, через 1 ч – ≥10 ммоль/л, через 2 ч – ≥8,6 ммоль/л
Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)	2-часовой ПТТГ с 75 г глюкозы	Уровень гликемии через 2 ч ≥7,8 ммоль/л (нарушенная толерантность к глюкозе)
Рабочая группа EASD по СД у беременных (DPSG)	2-часовой ПТТГ с 75 г глюкозы	Уровень гликемии через 2 ч ≥9 ммоль/л

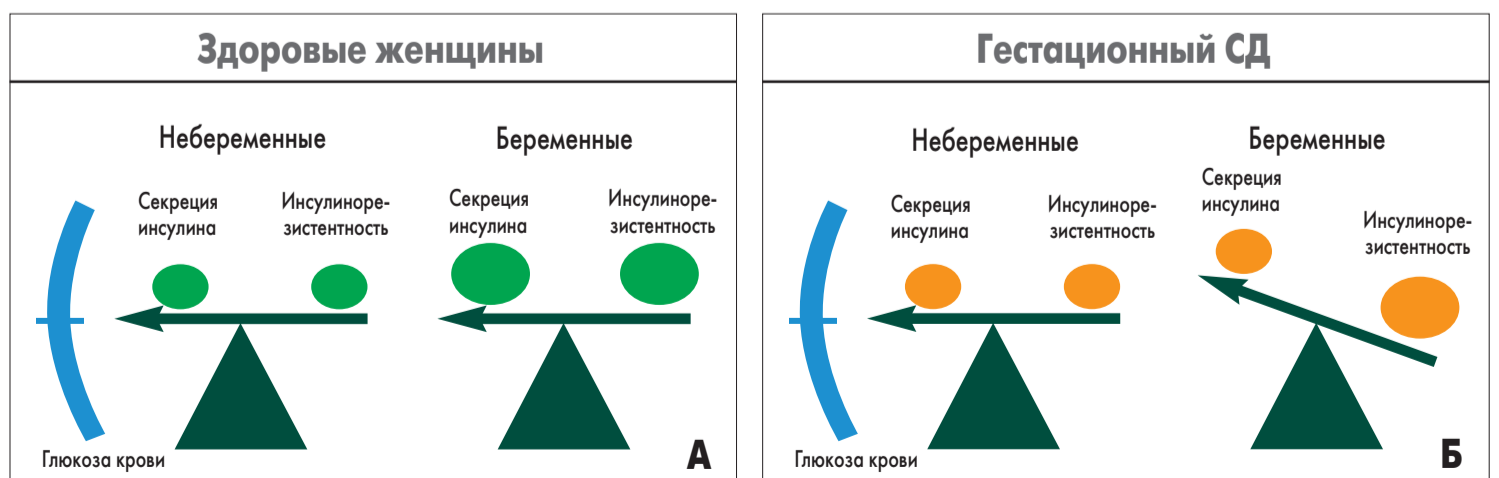


Рис. 1. Изменения чувствительности к инсулину и секреции этого гормона во время беременности у здоровых женщин (А) и при гестационном СД (Б)

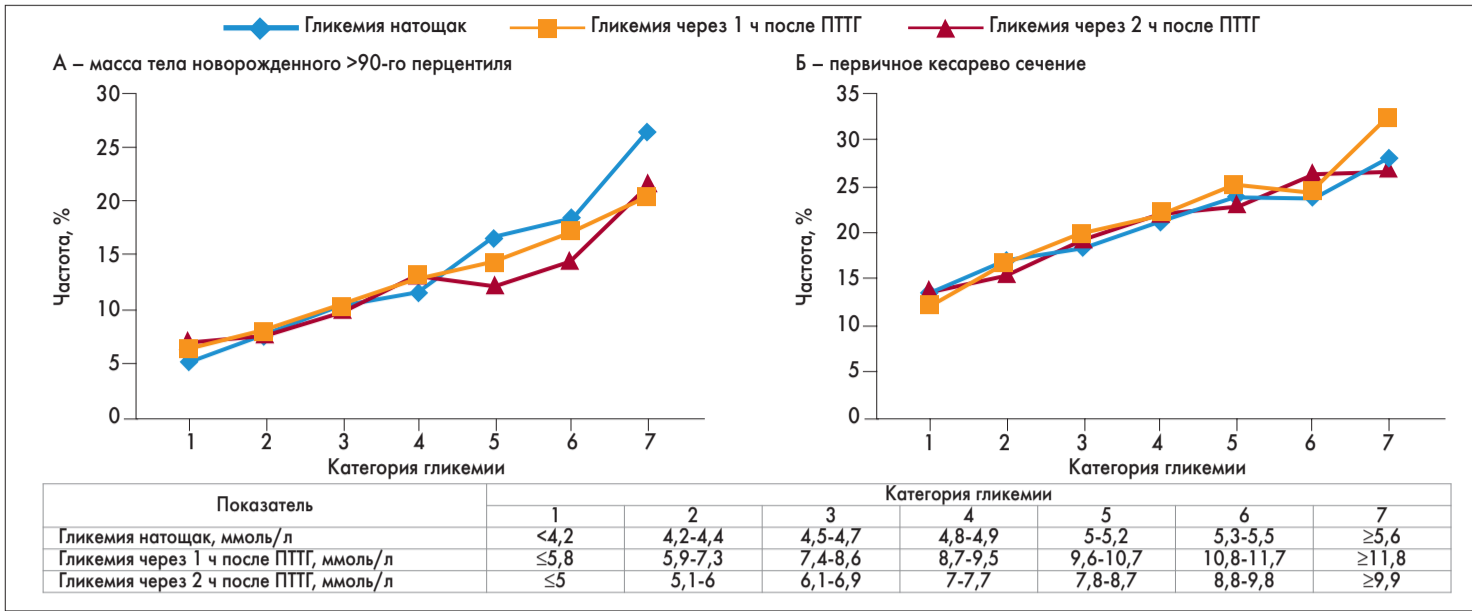


Рис. 2. Корреляция показателей гликемии с частотой макросомии (А) и первичного кесарева сечения (Б)

Если на первом визите у беременной выявляют нижеперечисленные уровни гликемии, следует установить диагноз не гестационного, а манифестного СД:

- уровень глюкозы натощак – >7 ммоль/л;
- $HbA_{1c} >6,5\%$;
- случайно выявленный уровень гликемии (то есть в течение дня, не натощак) >11 ммоль/л с обязательным подтверждением с помощью определения гликемии натощак или HbA_{1c} .

Уточняют установленный во время беременности диагноз через 45-60 дней после родов.

Ведение пациенток с гестационным СД включает как немедикаментозные методы, так и фармакотерапию. Рекомендован регулярный самоконтроль уровня гликемии (несколько раз в день), потребление достаточного количества витаминов и микроэлементов, уменьшение калорийности рациона у женщин с ожирением (приблизительно на 30%) и количества углеводов (до 35-40% от общей энергетической ценности рациона). Важное место в лечении гестационного СД занимают физические упражнения, они повышают чувствительность периферических тканей к инсулину и улучшают гликемический контроль.

Из фармакологических методов лечения гестационного СД наиболее изученным, доказавшим свою эффективность и безопасность в отношении как течения беременности, так и риска врожденных аномалий плода, является инсулинотерапия. Инсулин назначают, как правило, в базально-болусном режиме (инсулин длительного действия 1-2 р/сут + инсулин короткого действия 4 р/сут) или применяют предварительно смешанные (комбинированные) инсулины (2-3 р/сут). Пациентке может быть подобрана индивидуальная схема инсулинотерапии исходя из клинической ситуации.

Предполагается, что достаточно безопасными могут быть во время беременности такие пероральные сахароснижающие средства, как метформин, глибенкламид и акарбоза; однако для формулирования окончательных выводов доказательная база пока недостаточна. Метформин

у женщин с гестационным СД уже используется в ряде перинатальных центров Европы, однако к его назначению следует подходить обдуманно, хорошо взвешивая пользу и риск. Так, есть некоторые данные, свидетельствующие о том, что прием метформина во время беременности может повышать риск малых пороков развития, лактацидоза, мертворождения, гипогликемии у новорожденных. Опасными во время беременности считаются большинство производных сульфонилмочевины (высокий риск затяжной гипогликемии у новорожденных) и тиазолидиндионы (тератогенный эффект). В центре, в котором работает Лене Рингольм, при ведении пациенток с гестационным СД предпочтение в большинстве случаев отдается инсулинотерапии.

Как уже упоминалось выше, между уровнем гликемии и частотой неблагоприятных акушерских исходов установлена строгая корреляция. Влияет ли на течение и исход беременности лечение гестационного СД? Ответ на этот вопрос был получен в рандомизированном клиническом исследовании С.А. Crowther и соавт. (2005), в котором беременных со сроком гестации 24-34 нед разделили на две группы – активного вмешательства (диетотерапия, регулярный мониторинг гликемии и инсулинотерапия при необходимости; $n=490$) и обычного подхода к ведению ($n=510$). Частота серьезных перинатальных осложнений составила 1 и 4% соответственно (ОР 0,33; 95% доверительный интервал 0,14-0,75; $p=0,01$), то есть риск снизился приблизительно на 75%. Частота макросомии сократилась наполовину. Перинатальная смертность в группе традиционного подхода составила 1%, а в группе активного лечения равнялась нулю.

Что касается акушерских аспектов ведения беременных с гестационным СД, то необходима осторожность врача в отношении гипертензии и преэклампсии и их своевременное и адекватное лечение (метилдопа – препарат первого выбора, лабеталол, ацетилсалициловая кислота); а также регулярный контроль состояния плода и его размеров с помощью клинического обследования и УЗИ. Рекомендованный срок родоразрешения – 38-40 нед гестации.

Прегестационный СД у беременных

Вторая категория беременных с нарушениями углеводного обмена – женщины с СД 1 и изредка 2 типа, который развился еще до беременности.

Как и гестационный неконтролируемый СД, прегестационный СД ассоциируется с такими неблагоприятными перинатальными исходами, как преждевременные роды и макросомия. Однако в отличие от гестационного СД для него характерно повышение частоты врожденных пороков развития (так как гипергликемия имеет место на ранних сроках беременности), а также более высокие показатели перинатальной смертности. Кроме того, следует помнить, что у беременных с СД, получающих инсулин, выше риск тяжелой гипогликемии по сравнению с небеременными.

В исследовании, проведенном в Дании (Р. Ekbot et al., 2008), была убедительно показана связь между контролем гликемии в последнем триместре беременности у женщин с СД 1 типа и частотой преждевременных родов. У участниц исследования (213 женщин) определяли уровень HbA_{1c} на 10, 20-й и 28-й неделе гестации. У 71 из них (33%) роды были преждевременными. Средние показатели HbA_{1c} в подгруппах женщин с преждевременными родами и родами в срок составили: на 10-й неделе гестации – 7,3 vs 6,9% ($p<0,01$); на 20-й – 6,6 vs 6,1% ($p<0,001$); на 28-й – 6,7 vs 6,1% ($p<0,001$). Лучшим предиктором преждевременных родов оказался повышенный показатель HbA_{1c} на 28-й неделе беременности. Повышение уровня HbA_{1c} на 1% на 28-й неделе гестации увеличивало риск преждевременных родов в 2,8 раза. У женщин с показателем HbA_{1c} 7-7,4% в III триместре частота преждевременных родов превышала 50%, а с $HbA_{1c} >7,4\%$ составляла около 75%. И даже у пациенток с уровнем HbA_{1c} 5,5-6,9% этот показатель был достаточно высоким – около 25-30%. В то же время у беременных с $HbA_{1c} <5,5\%$ риск преждевременных родов составил $<5\%$, то есть не превышал таковой в общей популяции.

Беременным с прегестационным СД необходим очень жесткий гликемический контроль начиная не только с самого раннего срока беременности, а еще с этапа прегравидарной подготовки.

Целевыми для этой категории женщин являются следующие показатели гликемии:

- натощак – 4-6 ммоль/л (измерение ежедневно);
- в течение дня – 4-8 ммоль/л (измерение 7-8 р/сут);
- $HbA_{1c} <5,6\%$ (измерение 1-2 р/мес).

Однако дозу инсулина следует подбирать очень тщательно, чтобы минимизировать риск тяжелой гипогликемии. Согласно данным, полученным Лене Рингольм и ее коллегами, частота тяжелых гипогликемий, то есть требующих посторонней помощи, наиболее высока в I триместре беременности. Дозу инсулина должна титровать сама беременная, но и визиты в клинику должны быть достаточно частыми.

Оптимальным выбором у беременных является применение аналогов инсулина короткого действия, что позволяет существенно снизить риск гипогликемии и при этом достичь хорошего гликемического контроля.

Лекция Лене Рингольм не только содержит полезную с практической точки зрения информацию, но и послужила пищей к размышлению для отечественных специалистов. Хотелось бы надеяться, что молодые украинские пациентки с СД 1 типа все реже будут слышать заключение о том, что им противопоказана беременность. Это оправдано только в тех случаях, когда тяжелые осложнения СД опасны для здоровья и жизни самой женщины или ее будущего ребенка. Современные средства лечения и самоконтроля позволяют обеспечить у большинства женщин с СД практически такое же течение и исход беременности, как и у здоровых женщин. Но для этого крайне важен жесткий гликемический контроль, причем не только во время беременности, но и на этапе подготовки к ней.

Так, датское многоцентровое открытое исследование Е.Р. Mathiesen и соавт. (2007) с участием 322 беременных с СД 1 типа показало, что применение инсулина аспарт (аналог инсулина короткого действия) позволяет сократить риск тяжелой гипогликемии на 28% по сравнению с человеческим инсулином короткого действия (1,4 vs 2,1 эпизода на одну пациентку в год) и тяжелой ночной гипогликемии на 52%, хотя эти различия и не достигли статистической достоверности ввиду достаточно низких показателей в обеих группах. В группе инсулина аспарт показатели контроля гликемии были даже несколько лучше, чем в группе человеческого инсулина. Частота преждевременных родов в группе аспарт составила около 20%, а в группе человеческого инсулина – приблизительно 30% ($p=0,05$).

Доказательную базу применения аналогов инсулина у беременных можно кратко представить следующим образом.

- Аналоги инсулина короткого действия.
 - Инсулин лизпро (на рынке с 1996 г.):
 - несколько обсервационных исследований;
 - разрешен для применения во время беременности.
 - Инсулин аспарт (с 1999 г.):
 - одно большое рандомизированное исследование;
 - разрешен для применения во время беременности.
- Аналоги инсулина длительного действия.
 - Инсулин гларгин (с 2000 г.):
 - несколько обсервационных исследований – проблем не выявлено;
 - Инсулин детемир (с 2001 г.):
 - одно большое рандомизированное исследование – проблем не выявлено.

Таким образом, в настоящее время аналоги инсулина короткого действия разрешены для применения во время беременности, а обнадеживающие данные завершившихся недавно исследований позволяют в недалеком будущем ожидать разрешения и на применение у беременных аналогов инсулина длительного действия.

Современные подходы к лечению беременных с СД 1 типа (более жесткие цели в контроле гликемии, применение аналогов инсулина) позволили датским клиницистам существенно улучшить исходы беременности у этой категории пациенток. Докладчик отметила, что в 1993-1999 гг., по данным уже упоминавшегося в начале этой статьи датского проспективного исследования, частота мертворождения у беременных с СД 1 типа составляла около 2%. Спустя 10 лет в клинике, в которой работает Лене Рингольм, этот показатель составил уже 0,6% (данные за 2000-2006 гг.), то есть снизился в 3,5 раза, приблизившись к соответствующему показателю в общей популяции беременных в Дании (0,45%). Отличные результаты получены и в отношении снижения частоты преждевременных родов: в 1993-1999 гг. – около 40%, в 2005-2006 гг. – чуть более 20%. Существенно сократилась и частота такого серьезного осложнения, как преэклампсия, что докладчик объяснила ранним назначением антигипертензивной терапии беременным с СД 1 типа и микроальбуминурией (табл. 2).

	1995-1999 гг.	2000-2003 гг.	2004-2006 гг.
Показание для назначения антигипертензивной терапии (препарат первого выбора – метилдопа)	АД $>140/90$ мм рт. ст.	АД $>140/90$ мм рт. ст. или альбуминурия >2000 мг/сут, или прием антигипертензивных препаратов до беременности	АД $>135/85$ мм рт. ст. или альбуминурия >300 мг/сут, или прием антигипертензивных препаратов до беременности
Общее количество пациенток под наблюдением	26	20	10
Относительное количество пациенток, получавших антигипертензивную терапию, %	35%	50%	50%
Начало антигипертензивной терапии, неделя гестации	29 (20-34)	13 (0-34)	До беременности
Средний уровень HbA_{1c} на 28-й неделе гестации, %	6,3	–	5,6
Частота преэклампсии, %	42	20	0
Частота родов до 34-й недели, %	23	0	0
Частота родов до 37-й недели, %	62	40	20