

K. Bramham, D. Rajasingham

Беременность при диабетической нефропатии

Давно известно, что у женщин, страдающих диабетической нефропатией (ДН), беременность нередко протекает с осложнениями, а частота мертворождений достигает 60% (P. White, 1945). В последние годы исходы беременности, однако, существенно улучшились, что объясняется оптимизацией тактики родового ведения этих пациенток, а также теми радикальными изменениями, которые произошли в лечении сахарного диабета (СД) в целом и ДН в частности. Особую роль сыграли разработка более физиологичных режимов инсулинотерапии (P. Home et al., 2000; K. Hermansen et al., 2004) и внедрение ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы – РАС (E. Lewis et al., 1993). Благодаря этому улучшился контроль гликемии и уровня артериального давления (АД), а следовательно, повысилась эффективность нефропротекции. Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи, ДН, повышая вероятность развития таких осложнений беременности, как преэклампсия, преждевременные роды и задержка внутриутробного развития плода, остается фактором риска госпитализации беременных.

Влияние ДН на течение беременности

Беременность и скорость клубочковой фильтрации

У женщин, беременность которых протекает физиологически, прирост скорости клубочковой фильтрации (СКФ), наблюдающийся к 16 нед гестации, равен ~50%. Этому способствуют увеличение почечного плазматочка (до 80%) и повышение проницаемости базальной мембраны клубочков. Соответственно происходит и падение концентрации сывороточного креатинина, что необходимо учитывать при трактовке результатов лабораторных анализов (табл. 1).

Показатель	В отсутствие беременности	На фоне беременности		
		I триместр (1-12 нед)	II триместр (12-28 нед)	III триместр (≥28 нед)
Креатинин, мкмоль/л	65-101	52-68	44-64	55-73
СКФ, мл/мин (по суточному клиренсу эндогенного креатинина)	70-140	140-162	139-169	119-139
Суточная протеинурия, г	<0,15	<0,3	<0,3	<0,3

Золотым стандартом определения СКФ у беременных остается исследование клиренса инулина – дорогостоящий тест, выполнение которого требует к тому же немало времени. Нужно отметить, что при беременности синтез креатинина никаких изменений не претерпевает (J. Davison, 1974). Следовательно, СКФ можно измерять и по суточному клиренсу эндогенного креатинина. Однако хорошо известно, что данный метод недостаточно точен, особенно у беременных. Это связано как с колебаниями СКФ, которые возникают, если беременная меняет положение своего тела (S. Lohsiriwat, N. Imrittha, 2008), так и с неполным опорожнением мочевого пузыря во время утреннего мочеотделения (A. Cote et al., 2008).

В реальной клинической практике лучшим методом оценки функционального состояния почек служит определение сывороточной креатининемии, которая является индикатором неблагоприятного течения беременности. Пациентки с ДН, у которых не происходит снижение уровня сывороточного креатинина во II триместре, имеют более высокий риск осложненного течения беременности. Вероятно, это является следствием неспособности почек перестроить фильтрационную функцию в соответствии с новыми условиями жизнедеятельности организма (J. Kitzmiller, C. Combs, 1996). У таких женщин до беременности обычно отмечаются более низкие значения СКФ, а с момента ее наступления возникает тенденция к усугублению протеинурии и утяжелению артериальной гипертензии – АГ (G. Biesenbach et al., 1999).

Протеинурия

Одним из прямых следствий повышения СКФ, а также изменений заряда и диаметра фильтрационных пор в базальной мембране клубочков является присущее беременности физиологическое увеличение почечной экскреции белка (J. Milne et al., 2002). Значение 95-го перцентилля протеинурии для беременных составляет 200-260 мг/сут (K. Higby et al., 1994), причем величина данного показателя, превышающая 300 мг/сут, считается патологической (M. Brown et al., 2001).

В настоящее время отсутствует единый взгляд на то, какой метод определения протеинурии можно принять как эталонный. Систематический обзор исследований, посвященных оценке показателя белок/креатинин мочи у беременных без СД и поражения почек, продемонстрировал, что это соотношение является наиболее точным мерилем минимальной протеинурии (30-150 мг/сут), но при этом требует валидации для умеренной протеинурии (150-600 мг/сут). Впрочем, нужно отметить, что у пациенток, страдающих СД, показатель белок/креатинин мочи плохо коррелирует с ее суточным объемом.

Напротив, соотношение альбумин/креатинин в моче характеризуется более тесной взаимосвязью с суточной альбуминурией, благодаря чему может быть использовано как экспресс-тест (A. Eddib et al., 2011).

Микроальбуминурия, наблюдавшаяся до беременности, после ее наступления нередко переходит в макроальбуминурию. Правда, согласно P. Ekblom и соавт. (2001), у женщин с СД I типа на ранних сроках беременности величина альбуминурии не меняется. Известно, что протеинурия, в том числе микроальбуминурия, при СД I типа ассоциируется с неблагоприятным прогнозом беременности (P. Ekblom et al., 2001). По данным обзора, охватившего девять исследований, в которых оценивалось течение беременности у женщин с ДН, протеинурия, равная 1-3 г/сут исходно, в III триместре возрастает до 4-8 г/сут (J. Star, M. Carpenter, 1998). В то же время после родоразрешения величина протеинурии возвращается к исходной даже у пациенток с нефротическим синдромом (M. Gordon et al., 1996).

Беременные, особенно те из них, у кого и до гестации отмечалась экскреция белка с мочой, могут хорошо переносить тяжелую протеинурию. С другой стороны, у некоторых пациенток, в частности на поздних сроках беременности, развиваются выраженные периферические отеки и даже застой в легких. Наслоение преэклампсии ведет к усугублению существовавшей ранее протеинурии. Поэтому при внезапном повышении почечной экскреции белка следует исключать преэклампсию, так как в этом случае формируется гиповолемия, а применять диуретики нежелательно.

При протеинурии с мочой теряются витамин D-связывающий белок, трансферин, иммуноглобулины и антитромбин. В результате нарастает дефицит кальция и железа, повышается риск инфекции, может развиться тромбоэмболия, и, следовательно, возникает потребность в соответствующей коррекции. Так, пациенткам рекомендуется надевать компрессионные чулки, а в положении лежа держать ноги приподнятыми.

Артериальная гипертензия

К 16 нед гестации объем циркулирующей плазмы увеличивается на 50%. Тем не менее у большинства женщин АД снижается, что обусловлено уменьшением сосудистого тонуса – гемодинамической реакцией на возрастание сердечного выброса и стимуляцию РАС (F. Hytten, D. Paintin, 1963; E. Gallery, M. Brown, 1987). В III триместре АД начинает повышаться до уровня, который был до беременности. Критерии гипертензивных состояний, возникающих у женщин во время беременности, представлены в таблице 2 (M. Brown et al., 2001).

Антигипертензивные препараты, безопасные при беременности, представлены в таблице 3.

Диагноз	Уровень АД	Протеинурия
Хроническая АГ	САД ≥140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥90 мм рт. ст. Повышение АД по сравнению с исходным (до беременности) на <20/40 мм рт. ст.	Может быть
Гестационная АГ	Связанное с беременностью повышение САД (≥140 мм рт. ст.) и/или ДАД (≥90 мм рт. ст.) Повышение АД по сравнению с исходным (до беременности) на >20/40 мм рт. ст.	<300 мг/сут
Преэклампсия	Связанное с беременностью повышение САД (≥140 мм рт. ст.) и/или ДАД (≥90 мм рт. ст.) Повышение АД по сравнению с исходным (до беременности) на >20/40 мм рт. ст.	≥300 мг/сут или соотношение белок/креатинин мочи ≥30 мг/ммоль (по данным экспресс-теста)
Присоединившаяся преэклампсия	Существовавшее до беременности повышение САД (≥140 мм рт. ст.) и/или ДАД (≥90 мм рт. ст.) Повышение АД по сравнению с исходным (до беременности) на >20/40 мм рт. ст.	≥300 мг/сут или соотношение белок/креатинин мочи ≥30 мг/ммоль (по данным экспресс-теста)

и/или ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ присоединившейся преэклампсии:

- Почечная недостаточность – уровень сывороточного креатинина >0,09 ммоль/л либо олигурия
- Поражение печени – боль в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота и/или повышение уровня сывороточных трансаминаз
- Неврологические расстройства – судорожная (эклампсическая) гиперрефлексия и клонусы; выраженная головная боль с гиперрефлексией; персистирующие расстройства зрения (скотомы)
- Гематологические нарушения – тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, гемолиз
- Задержка развития плода

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД. Хроническая АГ – патология, типичная для женщин, страдающих ДН. Так, у 30-40% из них АГ существует еще до беременности, а к ее концу регистрируется в 60-75% случаев (E. Reece et al., 1998; C. Nelson-Piercy, 2010).

Прежде чем перейти к комбинированной терапии, препарат следует назначить в максимальной дозе. Целевой уровень АД у беременных с АГ пока не выяснен (L. Magee et al., 2007). С этой точки зрения представляет интерес ретроспективное исследование D. Sag и соавт. (2006), включившее беременных, страдающих СД, среди которых 10% имели ДН. Оказалось, что по сравнению с пациентками, чье среднее АД составляло <100 мм рт. ст., у больных, получавших менее интенсивную антигипертензивную терапию (среднее АД >100 мм рт. ст.), чаще отмечались преждевременные роды, а в послеродовом периоде была более выражена протеинурия и гиперкреатининемия. Данное различие сохранялось и после введения поправки на длительность течения СД и эффективность контроля гликемии.

Преэклампсия является системным заболеванием, при котором происходит активация эндотелия и включаются протромботические механизмы. В результате процесс приобретает черты полиорганности, в частности поражаются печень, кроветворная система, головной мозг, плацента и почки.

Диагноз преэклампсии основывают на констатации возникших после наступления беременности АГ и протеинурии. У пациенток с ДН, у которых АГ развилась до наступления беременности, при диагностике присоединившейся преэклампсии врач может столкнуться со значительными трудностями. В руководстве по лечению присоединившейся преэклампсии (Международное общество по изучению АГ при беременности, 2001) указывается, что для ее распознавания необходимо учитывать ряд дополнительных клинических и биохимических признаков.

По сравнению с беременными без СД у беременных, страдающих этим заболеванием, риск преэклампсии повышен вдвое (P. Garner et al., 1990). При этом, согласно данным систематического обзора B. Sibai (2000), частота преэклампсии у пациенток с СД I типа без ДН составляет 9-17%, тогда как наличие ДН повышает частоту данной патологии до 35-66%.

В настоящее время единственным эффективным методом лечения преэклампсии служит досрочное родоразрешение с отделением плаценты. Показано, что в группе высокого риска аспирин, обычно назначаемый в дозе 75 мг/сут, уменьшает вероятность развития преэклампсии на 17% (L. Duley et al., 2007). Данный препарат следует принимать начиная с момента зачатия и даже раньше всем женщинам, страдающим СД

и не имеющим соответствующих противопоказаний.

Методы родоразрешения

У женщин, которые до развития беременности страдали СД, частота кесаревых сечений повышена. Учитывая высокий риск у беременных с СД внутриутробной смерти плода, рекомендации NICE предусматривают стимуляцию родов на 38-й неделе гестации (J. Walker, 2008). Нередко стимуляцию родов осуществляют и женщинам с нефропатией, поскольку у данных пациенток ухудшается функция почек, что часто приводит к преэклампсии. Ведение родов может быть затруднено из-за ожирения у матери либо осложнений, развившихся у плода. Побудительным мотивом к естественному родоразрешению служит высокий риск тромбоэмболии, которая отмечается у женщин с СД после кесарева сечения, особенно при сопутствующих ожирении либо инфекции. Однако на практике естественное родоразрешение проводят нечасто.

Продолжение на стр. 42.

K. Bramham, D. Rajasingham

Беременность при диабетической нефропатии

Продолжение. Начало на стр. 41.

Патология плода и новорожденного

Патология плода на ранних сроках беременности. Беременным, страдающим СД, особенно при плохом контроле гликемии, свойственно невынашивание беременности (СЕМАСН, 2007; M. Greene et al., 1989; D. Dicker et al., 1988). У пациенток с ДН частоту спонтанных абортoв на ранних сроках оценить трудно, что связано с небольшим количеством исследований. Скорее всего, данный показатель увеличивается по мере усугубления тяжести хронической болезни почек – ХБП (M. Fischer, 2007). Наличие СД у матери повышает общую частоту врожденных аномалий развития плода в два раза (4%), причем вероятность формирования дефектов сердца и нервной трубки увеличивается в три раза. В то же время ДН как таковая не повышает риска врожденных аномалий (СЕМАСН, 2007). Улучшение контроля гликемии снижает частоту мальформаций даже при введении поправок на длительность течения СД, возраст матери, наличие родов в анамнезе и статус табакокурения (K. Ylinen et al., 1984; M. Greene et al., 1989).

У женщин с ДН в сроке 11-13 нед гестации необходимо проводить пренатальный ультразвуковой скрининг хромосомных аномалий плода, в том числе синдрома

Дауна (определение толщины воротничкового пространства). На 18-20-й неделе следует осуществлять тщательное анатомическое сканирование с особым акцентом на оценке структуры фетального сердца. Кроме того, еще до наступления беременности пациентки с ДН должны начать прием фолиевой кислоты в высоких дозах (5 мг), поскольку, по данным СЕМАСН (2007), это средство снижает частоту аномалий развития плода.

Патология плода на поздних сроках беременности, перинатальные осложнения. По сравнению с женщинами без СД у беременных, страдающих данным заболеванием, повышена частота мертворождений (относительный риск 5) и перинатальной смертности (относительный риск 3). Неудовлетворительный контроль гликемии и наличие ДН повышают риск неблагоприятных исходов (E. Reese et al., 1998). Проникая через плаценту, глюкоза вызывает у плода гипергликемию, которая стимулирует пролиферацию бета-клеток его поджелудочной железы, а следовательно, и гиперинсулинемию. Поскольку инсулин является гормоном, имеющим анаболический эффект, вполне закономерно, что в 18-48% случаев формируется макросомия (которую диагностируют, если масса плода >4 кг или >90-го перцентилиа значений для данного срока гестации) (O. Langer et al., 1994;

L. Wyse et al., 1994). Чем выше в крови уровень глюкозы, тем больше риск макросомии, однако даже при безупречном контроле гликемии размеры новорожденного могут превышать соответствующие нормативы для его гестационного возраста (I. Evers et al., 2002). Часто у плода формируется полицистемия как следствие экстрамедуллярного кроветворения, стимулируемого хроническим кислородным голоданием. Впоследствии полицистемия становится причиной желтухи новорожденного. У женщин с СД, особенно в случае макросомии, чаще наблюдаются патологические роды, обусловленные затрудненным прохождением переднего плеча плода под лонным сочленением. Однако развитие этого осложнения предсказать достаточно трудно. Наконец, гиперинсулинемия плода может привести к гипoinsулинемии новорожденного, возникающей после перерезки пуповины, когда глюкоза из организма матери перестает поступать в организм ребенка. Первое кормление должно быть не позже чем через 30 мин после родов, а интервалы между последующими кормлениями следует сделать более короткими (J. Walker, 2008). ХБП затрудняет плацентацию и способствует задержке внутриутробного развития. У детей, родившихся от женщин с ДН, частота гипотрофии составляет 31%, а задержку внутриутробного развития констатируют в 64% случаев (G. Biesenbach et al., 1999). Относительный вклад гиперинсулинемии плода, с одной стороны, и нарушений плацентации, с другой, не выяснен. Тем не менее у женщин с тяжелой нефропатией даже

при наличии гипергликемии повышен риск задержки внутриутробного развития плода (СЕМАСН, 2007). Важно отметить, что эта патология характеризуется худшим прогнозом, чем макросомия.

Состояние плода на момент родов

Более чем у трети женщин с СД (36%) наблюдаются преждевременные роды (до 37 нед гестации), риск которых тем выше, чем тяжелее ДН (M. Gordon et al., 1996; A. Mackie et al., 1996). Роды в срок до 34 нед встречаются в 16-45% случаев (P. Ekblom et al., 2001). Многоводие, развивающееся при гипергликемической полиурии плода, способствует спонтанному началу преждевременных родов, которые также стимулируются высокой концентрацией мочевины в крови матери. Тем не менее у большинства беременных преждевременные роды вызывают искусственно (B. Sibai et al., 2000). Показателем для этого служат преэклампсия, а также прогрессирующие протеинурия и почечная дисфункция. Для того чтобы ускорить созревание легких плода, женщинам, у которых ожидают наступление родов до 34 нед гестации, назначают высокие дозы глюкокортикоидов. Данные препараты приводят к значительному увеличению уровня глюкозы в крови, вследствие чего беременные нуждаются в тщательном наблюдении, а нередко и во внутривенном введении инсулина.

Исходы беременности при СД 1 и 2 типов

В метаанализе M. Balseis и соавт. (2009) были изучены исходы беременности у 3743 больных с СД 1 и 2 типов. По сравнению с СД 1 типа при СД 2 типа как до зачатия, так и на протяжении всей беременности уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) оказался ниже, однако риск перинатальной смерти, напротив, был более высоким (отношение риска (ОР) 1,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15-1,96). В то же время между двумя группами не наблюдалось отличий по частоте «больших» врожденных аномалий развития, случаев мертворождения и неонатальной смерти. У женщин с СД 2 типа реже развивался диабетический кетоацидоз (ОР 0,09; 95% ДИ 0,02-0,34), а кроме того, им реже выполняли кесарево сечение (ОР 0,80; 95% ДИ 0,59-0,94). Риск прочих исходов от типа СД не зависел.

Влияние беременности на течение ХБП

С учетом той неблагоприятной роли, которую играет гиперфильтрация в прогрессировании ХБП, можно было бы ожидать, что повышение СКФ, свойственное беременности, отрицательно сказывается на функции почек. Однако, по данным систематического обзора, анализировавшего результаты нескольких небольших одноцентровых исследований у пациенток с ранней стадией ХБП, несмотря на то что во время беременности действительно снижается почечная функция, прогрессирование нефропатии до терминальной стадии не происходит (E. Reese et al., 1998). Проспективные исследования, в которых оценивались эффекты контроля гликемии, также не обнаружили влияния беременности на течение ДН (DCCT, 1993; O. Verier-Mine et al., 2005; M. Miodovnik et al., 1996). При ХБП 3-5 ст. риск прогрессирования нефропатии на фоне беременности повышается в том случае, если до гестации протеинурия превышала 1 г/сут, а СКФ составляла <40 мл/мин/1,73 м² (E. Imbasciati et al. 2007). Работа M. Gordon и соавт. (1996) была посвящена изучению частоты прогрессирования ДН при беременности (n=46). Оказалось, что вне зависимости от предшествовавшего приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и эффективности контроля гликемии в роли предикторов значительного ухудшения функции почек выступают протеинурия >1 г/сут и клиренс креатинина <90 мл/мин. По данным K. Rossing и соавт. (2002), хотя беременность и не вызывает прогрессирования нефропатии, смертность женщин за 16-летний период наблюдения составляет 35%. В другом исследовании (W. Bagg et al., 2003) у 8 из 14 женщин

Таблица 3. Лекарственные средства, применяемые у беременных с СД, а также трансплантированной почкой или поджелудочной железой				
Лекарственное средство	Градация FDA	Тератогенность у человека	Действие на плод/новорожденного	Авторские рекомендации
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II	D	+	В I триместре – дефекты сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. Во II-III триместрах – маловодие, задержка внутриутробного развития и неонатальная анурия	Прекратить прием к моменту зачатия
Бета-адреноблокаторы	C	–	В I триместре – задержка внутриутробного развития (по данным некоторых исследований)	Как препарат первого ряда часто используют лабеталол
Антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин)	C	–		Обычно используют как препараты второго ряда в комбинации с метилдолой или лабеталолом
Гидралазин	C	–		Обычно используют в комбинации с симпатолитиками для предупреждения рефлекторной тахикардии
Метилдопа	B	–		Часто используют как препарат первого ряда. Применение может быть ограничено вследствие развития побочных эффектов у матери (например, повышенной сонливости)
Парацетамол	C	–	–	+
Инсулин-изофан	C	–	–	Длительнодействующий инсулин выбора
Короткодействующие аналоги инсулина	C	–	–	Предпочтительны для больных, у которых терапия была начата до наступления беременности
Длительнодействующие аналоги инсулина	C	–	–	Накапливаются доказательства их безопасности
Метформин	C	–	–	
Глибенкламид	C	–	–	В дозе <20 мг/сут у новорожденных скорее всего не вызывает гипогликемии
Тиазолидинионы (розиглитазон)	C			
Преднизолон / в/в метилпреднизолон	C	Возможно, вызывает развитие ротовой расщелины	Редко и только в высоких дозах (катаракта, надпочечниковая недостаточность, инфекции)	+
Циклоспорин	C	–	Преходящие нарушения иммунитета у новорожденных	+
Такролимус	C	–	Гиперкалиемия и почечная дисфункция	+
Мофетила микофенолат	D	+	Описаны врожденные мальформации наружного и среднего уха	Прекратить прием за 3 мес до зачатия. Однако у беременных, у которых в I триместре отмена препарата вызывает рецидивирующее отторжение трансплантата, следует учитывать баланс риска для матери и плода

Примечание. FDA использует следующие градации риска у беременных, получающих лекарственную терапию:
В – Отсутствуют доказательства риска (по данным контролируемых исследований). В исследованиях на животных не установлено наличия риска для плода. Однако контролируемые исследования на беременных женщинах не проводились либо в исследованиях на животных показано развитие неблагоприятных эффектов (иных, чем влияние на фертильность), наличие которых не подтверждено результатами контролируемых исследований у беременных женщин в I триместре, а доказательства существования риска в более поздние сроки беременности отсутствуют.
С – Существования риска исключить нельзя. Исследования на животных выявили неблагоприятное действие препарата на плод (тератогенные, эмбриоцидные эффекты и прочее), однако контролируемые исследования у беременных женщин не проводились либо результаты исследований у беременных женщин и животных не известны. Препарат можно назначать лишь в том случае, если потенциальная польза от его приема для беременной оправдывает потенциальный риск для плода.
D – Существуют доказательства того, что препарат повышает риск для плода. Однако польза от приема лекарственного средства беременной женщиной может перевешивать риск, который несет препарат для плода (например, если лекарство необходимо по жизненным показаниям либо у пациенток с тяжелым заболеванием, при котором более безопасные средства неэффективны либо противопоказаны).

в отдаленном периоде развивалось атеросклеротическое поражение сосудов.

Влияние беременности на эффективность терапии СД Мониторинг гликемии

Во время беременности происходят существенные суточные колебания гликемии. Так, по сравнению с небеременными у беременных женщин уровень глюкозы натощак ниже, а ее постпрандиальная концентрация, напротив, выше. Из-за колебаний гликемии, а также снижения продолжительности жизни эритроцитов уменьшается гликозилирование гемоглобина, особенно на ранних и поздних сроках беременности (L. Nielsen et al., 2004). Поэтому у таких пациенток представления о целевом уровне HbA_{1c} требуют соответствующих поправок. Кроме того, нужно принимать во внимание, что даже у женщин без СД беременность угнетает канальцевую реабсорбцию глюкозы и, как следствие, способствует возникновению глюкозурии.

СД 1 типа

У беременных с СД 1 типа по мере приближения срока родов происходит отчетливое повышение потребности в инсулине с пиком на 9-й и 37-й неделе гестации (M. Balsells et al., 2009; A. Garcia-Patterson et al., 2009). Необходимо строжайший контроль гликемии, позволяющий снизить риск осложнений, которые могут развиваться во время беременности. Показано, что для беременных профиль безопасности аналогов быстродействующего инсулина сопоставим с таковым инсулина короткого действия (E. Mathiesen et al., 2007; M. Hod et al., 2008; B. Persson et al., 2002). В отличие от двукратного введения четырехкратные инъекции инсулина более выраженно улучшают контроль гликемии, снижая постпрандиальный уровень глюкозы, благодаря чему отчетливее уменьшается концентрация HbA_{1c}, а беременность протекает более благоприятно (Z. Nachum et al., 1999). У беременных с СД 1 типа (как и в случае СД 2 типа, а также гестационного СД) целевая концентрация глюкозы в капиллярной крови составляет 3,5-5,9 ммоль/л натощак и <7,8 ммоль/л после приема пищи (J. Walker, 2008). От момента начала родовой деятельности у женщин, страдающих СД 1 типа, гликемию следует определять каждый час и на основании полученных данных подбирать такую дозу короткодействующего инсулина, которая сможет поддерживать концентрацию глюкозы крови в пределах 4-7 ммоль/л. Одновременно для коррекции возможной гипогликемии с высокой скоростью вводят декстрозу (внутривенно). После рождения плаценты потребность в инсулине значительно снижается, достигая уровня, который был до беременности. Грудное вскармливание приводит к уменьшению дозы инсулина еще на 25% (C. Nelson-Piercy, 2010).

СД 2 типа

По данным метаанализа S. Gutzin и соавт. (2003), изучавших клиническую значимость контроля глюкозы в крови, пероральные гипогликемические средства не обладают тератогенными эффектами. Тем не менее исходы перинатального периода лучше у тех женщин, которых переводили на инсулин (G. Briggs et al., 2005). У беременных, которые отказались от назначения инсулина, пероральные гипогликемические средства являются терапией выбора (C. Nelson-Piercy, 2010). Данных об использовании более новых препаратов — тиазолидиндионов и инкретинов — пока недостаточно, вследствие чего их нельзя применять ни у беременных, ни у женщин, планирующих беременность. Остается неясным, действительно ли метформин, назначаемый в комбинации с инсулином, улучшает исходы беременности. Получить ответ на этот вопрос призвано крупное рандомизированное испытание MiTy (Metformin in Type 2 diabetes in pregnancy). В послеродовом периоде пациентки с СД 2 типа должны продолжить прием пероральных гипогликемических средств в дозе, которую они получали до беременности. Как глибенкламид, так и в меньшей мере

метформин (J. Rowan et al., 2008) проникают через плаценту и вызывают гипогликемию плода. У кормящих женщин можно использовать оба препарата (D. Feig et al., 2005).

Диета во время беременности

Беременным с СД рекомендовано следовать общепринятой диете, которой они придерживались до зачатия. У женщин, страдающих ожирением, повышен риск мальформаций плода (N. Stotland et al., 2006), преэклампсии, кесарева сечения и преждевременных родов (D. Rajasingam et al., 2009). В одном из исследований (W. Ricart et al., 2005) было показано, что для исхода беременности большую роль играет не контроль уровня глюкозы, а исходная величина индекса массы тела. Кроме того, у женщин, страдающих ожирением, существенное значение имеет характер питания (D. Rajasingam et al., 2009). Беременные с тяжелой нефропатией нуждаются в более жесткой диете, позволяющей ограничивать поступление в организм калия и фосфатов.

Почечнозаместительная терапия у беременных

С учетом плохого прогноза беременности у женщин с прогрессирующим снижением почечной функции рекомендовано использовать методы заместительной терапии. Показанием для их применения служат уровень мочевины >20 ммоль/л либо невозможность эффективной коррекции гиперкалиемии и ацидоза (C. Luders et al., 2010). В настоящее время методом выбора является гемодиализ. Улучшение исхода беременности отмечается в случае интенсивного диализного режима, т.е. >20 ч/нед (S. Hoo, 2002).

Продукция эритропоэтина на фоне беременности увеличивается в несколько раз, поэтому препараты, стимулирующие эритропоэз, показаны только при тяжелом поражении почек. Исходы беременности при ХБП 5 ст. тем лучше, чем выше уровень гемоглобина в III триместре (Y. Asamiya et al., 2009; C. Luders et al., 2010). Нужно, однако, учитывать, что ЭПО-терапия усугубляет течение АГ (M. Kashiwagi et al., 2002). Как известно, у небеременных женщин, страдающих ДН, ЭПО-терапию назначают при более высокой СКФ, чем у пациенток с поражением почек другой этиологии. Пока не выяснено, следует ли прибегать к аналогичной тактике при ДН у беременных.

К настоящему времени в мировой литературе приведено описание 43 случаев, когда у женщин после сочетанной трансплантации почек и поджелудочной железы наступала беременность (L. Gilbert-Hayn, C. McGrogan, 2007). Такие пациентки на этапе планирования беременности требуют консультативной помощи, поскольку, несмотря на эуликемический профиль и восстановление почечной функции, вероятность осложненного течения беременности у них крайне высока. К специфическим осложнениям при этом относят рецидивирующие инфекции мочеполового тракта; гидронефроз, обусловленный особенностями внутрибрюшинного расположения трансплантата; ацидоз, в частности у женщин без энтерального дренажа поджелудочной железы; преэклампсию (K. Bramham et al., 2010).

Ингибиторы АПФ

Физиологически протекающая беременность способствует активации РАС, однако при развитии преэклампсии эта система парадоксальным образом ингибируется (E. Pedersen et al., 1982). Ранее было установлено, что ингибиторы АПФ, назначаемые для снижения АД во II и III триместрах — периоде фетальной пролиферации нефронов, — вызывают маловодие, гиперкалиемию новорожденного и снижение почечной функции (H. Now, B. Sibai, 2002). В то же время считалось, что на ранних сроках беременности данные препараты какой-либо опасности не представляют. Тем не менее, по данным W. Соорет и соавт. (2006), применение ингибиторов АПФ в I триместре ассоциируется с рядом врожденных аномалий развития, в частности с пороками сердца, нервной системы и почек. Таким образом, ингибиторы

АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) противопоказаны всем беременным. Женщины, планирующие беременность, с момента ее наступления должны прекратить прием этих средств. СД, вероятно, повышает риск врожденных аномалий развития плода. С другой стороны, ингибиторы АПФ предупреждают снижение почечной функции (E. Lewis et al., 1993), поэтому их отмена у больных с ДН чревата существенным ухудшением контроля за прогрессированием ХБП и протеинурии. Следовательно, до тех пор, пока не будет получен положительный результат теста на беременность, отменять ингибиторы АПФ нежелательно. Действительно, в небольшом исследовании, в котором у пациенток с ДН на протяжении 6 мес, предшествовавших беременности, изучалась эффективность ингибиторов АПФ, назначаемых на фоне коррекции гликемии, протеинурия снижалась, чего не было отмечено у женщин, таковой терапии не получавших. При этом данный эффект сохранялся не только во время беременности, но и после родоразрешения (M. Hod et al., 1995).

У беременных описаны побочные эффекты БРА, вследствие чего эти препараты им также противопоказаны. Однако до зачатия БРА, как и ингибиторы АПФ, назначать можно. Доказана безопасность эналаприла

Тромбоэмболии

Протеинурия вызывает повышение свертывания крови, что обусловлено как снижением синтеза факторов коагуляции, так и потерей с мочой антитромбина. Поскольку и сама беременность в 6 раз увеличивает вероятность венозной тромбоэмболии, можно предполагать, что массивная протеинурия сопровождается еще большим риском таких событий. Согласно британским рекомендациям женщинам с протеинурией >2,0 г/сут и концентрацией сывороточного альбумина <20 г/л показано проведение тромбопрофилактики на протяжении всего периода беременности и 6 нед после родов (M. Brown, 2008). Однако риск тромбоэмболических осложнений нужно своевременно пересматривать, например в случае госпитализации, присоединившейся инфекции, дегидратации, преэклампсии и пр.

Консультирование пациенток с СД, планирующих беременность

Консультирование по вопросам планирования беременности следует рекомендовать всем пациенткам с ДН. Программа ведения в консультативной клинике женщин с СД, желающих забеременеть, представлена в таблице 4. Пациенткам нужно подробно рассказать о том, как влияет на риск

Таблица 4. Программа ведения женщин с СД до и во время беременности

Исходные обследование и терапевтические мероприятия (желательно до наступления беременности)
• Общий анализ крови (развернутый)
• Сывороточные мочевина, креатинин, мочевая кислота, электролиты
• Печеночные тесты, сывороточный альбумин, коагулограмма
• HbA _{1c} (целевой уровень <6,1%)
• Соотношение альбумин/креатинин или белок/креатинин мочи
• Суточный сбор мочи для оценки протеинурии
• Оценка эффективности контроля гликемии (целевой уровень глюкозы крови – 3,5-5,9 ммоль/л).
Наблюдение профильными специалистами
• Оценка адекватности диеты
• Эффективная антигипертензивная терапия. Отмена ингибиторов АПФ к моменту зачатия
• Прием фолиевой кислоты в дозе 5 мг/сут до наступления зачатия и в течение первых 12 нед беременности
• Прием аспирина в дозе 75 мг/сут до зачатия и в течение всей беременности
Прочие особенности тактики
• Расчет индекса массы тела, оценка статуса табакокурения, оценка риска тромбоэмболии
• Диагностика экстракренальных осложнений СД (например, нейропатии) и АГ
• Электрокардиография ± эхокардиография
Обследование и терапевтические мероприятия во время беременности
• Регулярное обследование профильными специалистами (1 раз в 1-2 нед)
• Ультразвуковой скрининг для определения толщины воротничкового пространства на 11-13-й неделе
• Скрининг для выявления пороков сердца у плода – исследование четырех камер сердца и выносящего тракта на 18-20-й неделе
• Допплерография маточных артерий на 20-24-й неделе
• Периодический контроль состояния плода для своевременной диагностики задержки развития и макросомии с 28-36-й неделе ежемесячно
• Оценка риска тромбоэмболии
• Стимуляция родовой деятельности в сроке ≤38 нед (по показаниям для матери и плода)

у женщин, кормящих грудью. Следовательно, это средство необходимо считать препаратом выбора для антигипертензивной терапии у пациенток с ДН, желающих сохранить грудное вскармливание (C. Redman et al., 1990).

Сопутствующая патология

Ретинопатия

Диабетическая ретинопатия относится к патологии, часто встречающейся у больных с ДН, особенно на поздних стадиях ХБП, при анемии, диастолической АГ и СД 1 типа (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 2000). Наличие диабетической ретинопатии не служит противопоказанием для достижения целевого уровня АД и естественного родоразрешения. Средством лечения и профилактики ретинопатии у беременных является лазеротерапия.

Заболевания

сердечно-сосудистой системы

У женщин, имеющих ДН, по сравнению с их ровесницами без СД риск развития сердечно-сосудистой патологии повышен. Во время беременности происходит существенное уменьшение уровня липопротеинов высокой плотности, что усугубляет дислипидемию, если она ранее существовала (E. Herrera, 2002). Статины вследствие присущей им тератогенности не должны назначаться ни во время беременности, ни в период, непосредственно предшествующий ей (R. Edison, M. Muenke, 2004).

осложнений у матери и плода плохой контроль гликемии. Также женщин необходимо информировать о возможном наступлении преждевременных родов и отдаленных последствиях, вызванных нарушениями развития нервной системы плода. Помимо того, беседуя с больными, имеющими сниженную функцию почек, желательно подчеркнуть риск прогрессирования нефропатии, а также познакомить их с теми изменениями в жизни молодой семьи, которые влечет за собой почечнозаместительная терапия.

Влияние исхода беременности на состояние здоровья женщины в последующие годы

У женщин, не страдающих СД, развитие преэклампсии ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (L. Bellamy et al., 2007), патологических изменений в почках, по данным биопсии (B. Vikse et al., 2006), развития терминальной почечной недостаточности (B. Vikse et al., 2008) и даже СД 2 типа (G. Libby et al., 2007). Среди женщин с СД без ДН преэклампсия (но не гестационная АГ) является предиктором последующего возникновения нефропатии, а также ишемической болезни сердца (D. Gordin et al., 2007).

Journal of Renal Care 2012; 38 (1): 78-89

Сокращенный перевод Глеба Данина

