

Заместительная гормональная терапия: тенденции и перспективы

Продолжение. Начало на стр. 38.

а коррекцию гормональными препаратами не рекомендуется проводить у пожилых женщин (старше 60 лет) с ИБС.

Исследование WHI не является рядовым и имеет уникальную и сложную историю. Путевку в жизнь ему дали представители масс-медиа, которые в поисках сенсаций произвольно интерпретировали результаты исследования, которое было остановлено из-за повышения риска сердечно-сосудистых событий и РМЖ.

Профессиональная интерпретация результатов WHI была выполнена сразу после «сенсационного» сообщения, однако понадобилось более десяти лет, чтобы разъяснить ситуацию и преимущества ЗГТ.

Таким образом, многие женщины безосновательно избегали терапии, которая могла бы существенно улучшить их здоровье и качество жизни.

В 2007 г. в журнале JAMA были опубликованы результаты нового анализа WHI, посвященного влиянию ЗГТ на кардиоваскулярный риск. Выяснилось, что у женщин, начавших получать ЗГТ в первые 10 лет менопаузы, риск развития ИБС действительно снижался (относительный риск 0,76). При этом у пациенток, которым ЗГТ была назначена спустя 10-19 и >20 лет после наступления менопаузы, отмечалось незначительное повышение риска (ОР 1,10 и 1,28 соответственно). Также было установлено, что у женщин в возрасте 50-59 лет, получавших ЗГТ, общая смертность была на 30% ниже по сравнению с их сверстницами, принимавшими плацебо. На основании этих результатов была выдвинута концепция окна терапевтических возможностей. Эксперты Международного общества менопаузы (International Menopause Society) сделали заявление о том, что первичные результаты исследования WHI были ошибочно экстраполированы на всю популяцию постменопаузальных женщин. Даже некоторые исследователи WHI согласились с тем, что изначальная интерпретация результатов безосновательно внушила страх перед ЗГТ целому поколению женщин.

Впоследствии в других исследованиях было продемонстрировано, что ЗГТ ассоциируется со снижением риска развития инфаркта миокарда и инсульта при условии ее начала в раннем периоде менопаузы – в окно терапевтических возможностей. В частности, в исследовании по типу «случай-контроль», охватившем данные 69 412 женщин из Великобритании, использование комбинации эстрадиол/дидрогестерон на протяжении

нескольких месяцев или лет ассоциировалось со снижением риска развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и венозных тромбозов/эмболических событий по сравнению с отсутствием ЗГТ или применением для ее проведения других препаратов (рис.).

Итог дискуссии, посвященной проблеме ЗГТ, подведен в статье R.D. Langer, опубликованной в журнале Climacteric (2012): «Можно сказать, что мы прошли полный цикл – от чрезмерных ожиданий в отношении ЗГТ до осознания ошибочности некоторых представлений о патофизиологии менопаузы и горького опыта влияния интерпретации прессой результатов исследования на общественное мнение. Время двигаться дальше».

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- не следует обращать внимание на дезинформацию, распространяемую вследствие ошибочной интерпретации результатов WHI;
- ЗГТ эффективна для лечения симптомов менопаузы у женщин, не имеющих существенных противопоказаний;
- риск развития РМЖ на фоне ЗГТ невысок, имеющиеся на сегодня факты не подтверждают причинно-следственной связи;
- 40-летний опыт основательных клинических исследований и наблюдений, включая исследование WHI, доказывает значительное преобладание преимуществ ЗГТ над рисками у женщин, которые начали получать терапию при продолжительности менопаузы до 10 лет;
- помимо облегчения вазомоторных симптомов, потенциальная польза ЗГТ включает профилактику остеопороза и ИБС;

В заключение следует отметить, что результаты любого клинического исследования являются релевантными только для изученной популяции и не должны экстраполироваться на пациентов, характеристики которых существенно отличаются. В настоящее время большинство женщин, которые применяют ЗГТ, начинают получать ее в ранний период после наступления менопаузы (в так называемое окно терапевтических возможностей), и на сегодня существуют четкие указания, что ранняя ЗГТ не только не повышает, но даже может снижать риск кардиоваскулярных событий и развития ряда злокачественных новообразований в дополнение к очевидным благоприятным эффектам в отношении симптомов менопаузы и улучшения качества жизни.

Подготовил **Алексей Терещенко**

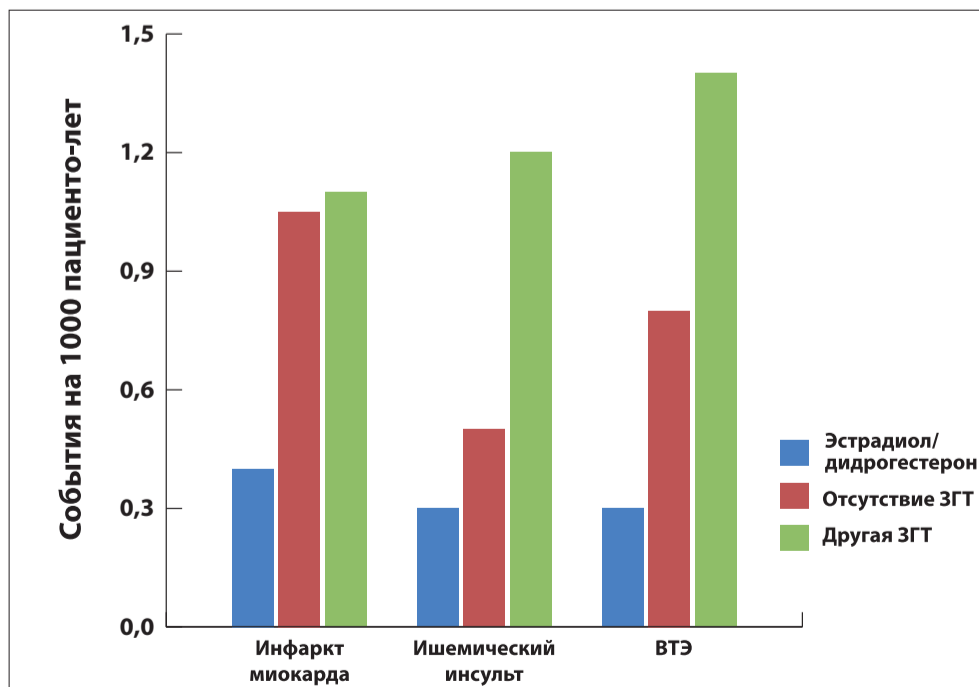


Рис. Частота неблагоприятных событий при использовании для ЗГТ эстрадиола/дидрогестерона по сравнению с применением других препаратов ЗГТ и ее отсутствием (Schneider et al., 2009)

Диабет и беременность:

Ведение беременных пациенток с той или иной патологией часто ставит в затруднительное положение врачей разных специальностей. Причиной является как незнание особенностей лечения этой категории больных, так и двойная ответственность за здоровье беременной и будущего ребенка. Снимать груз ответственности с плеч врача мы, безусловно, не станем, но напомним основные принципы ведения беременных с сахарным диабетом (СД). Раскрыть эту тему мы попросили главного эндокринолога МЗ Украины, члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

Актуальность проблемы

В многочисленных исследованиях было показано, что наличие СД у беременных, особенно плохо контролируемого, ассоциируется с более тяжелым течением беременности и более высокой частотой неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов по сравнению с такими показателями у женщин без нарушений углеводного обмена. В исследовании D.M. Jensen и соавт. (2004) 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. Макросомия может на первый взгляд показаться неопасным осложнением, однако она часто утяжеляет течение родов, существенно повышая риск кесарева сечения в когорте женщин с СД. Важно подчеркнуть, что в этом проспективном исследовании были отмечены более высокие показатели гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) до и во время беременности у женщин с неблагоприятными перинатальными исходами (перинатальная смерть и/или врожденные пороки развития).

Сегодня строгий контроль показателей гликемии признан важнейшим условием благополучного течения и разрешения беременности у женщин с СД. При этом целевой уровень HbA_{1c} у беременных с СД должен быть ниже, чем у небеременных с СД.

Чтобы обеспечить нормальное течение беременности у пациенток с СД, следует стремиться к достижению таких же показателей гликемии, как у здоровых беременных, у которых уровень HbA_{1c} достоверно ниже, чем у здоровых небеременных. На ранних сроках беременности верхней границей нормы HbA_{1c} является 5,7%, на более поздних сроках – 5,6%, в то время как у небеременных – 6,3%.

Проблемы и подходы к лечению СД у беременных с ранее диагностированным СД (прегестационным) отличаются от таковых при выявлении СД непосредственно во время беременности (гестационного). Поэтому их диагностику, лечение и акушерские аспекты следует рассмотреть отдельно.

Гестационный диабет

Определение. Гестационным диабетом называют нарушение толерантности к глюкозе различной степени выраженности, которое начинается или впервые выявляется во время беременности.

Причины и механизмы развития. Известно, что во время беременности у здоровой женщины за счет повышения уровня контринсулярных гормонов снижается чувствительность периферических тканей к инсулину, т.е. развивается физиологическая инсулинорезистентность. Если β-клетки поджелудочной железы не скомпенсированы, они временно повышают секрецию

инсулина, поддерживая тем самым нормальный уровень глюкозы крови. Однако у некоторых женщин к началу беременности функция β-клеток может быть уже несколько нарушена. Вне беременности секретируемого ими инсулина пока еще достаточно для поддержания нормального уровня гликемии, но полностью компенсировать физиологическую гестационную инсулинорезистентность они не могут, поэтому уровень глюкозы крови повышается. В большинстве случаев после рождения ребенка и снижения уровня контринсулярных гормонов равновесие восстанавливается, что приводит к нормализации уровня глюкозы крови. Однако не стоит забывать, что гестационный СД указывает на наличие дефекта секреции инсулина и является одним из важнейших предикторов развития гестационного СД при следующей беременности и СД 2 типа в будущем. Такие пациентки требуют повышенной осторожности со стороны врачей.

Распространенность. Еще недавно эпидемиологические исследования указывали на то, что гестационный СД развивается примерно у 2-6% беременных. Однако влияние таких факторов, как малоподвижный образ жизни современных людей, эпидемия ожирения, увеличение количества беременных старшего возраста, а также жесточеские критерии диагностики гестационного диабета, о которых пойдет речь ниже, сегодня ассоциируется с наличием этой патологии практически у каждой пятой беременной женщины (T. Cundy, 2014).

Влияние на акушерские и неонатальные исходы. Гестационный СД имеет как ближайшие, так и отдаленные негативные последствия.

У беременных с гестационным диабетом повышен риск развития артериальной гипертензии, преэклампсии и преждевременных родов.

Роды могут осложниться дистоцией плечиков и повреждением родовых путей из-за макросомии. Существенно повышается при неконтролируемом гестационном диабете риск кесарева сечения.

У новорожденных от матерей с гестационным СД чаще, чем в общей популяции, отмечаются макросомия, гипогликемия, недоношенность, желтуха, респираторный дистресс-синдром. Неонатальная смертность при гестационном СД относительно невысока, однако выше, чем в когорте здоровых женщин.

Среди отдаленных неблагоприятных последствий гестационного СД следует отметить повышенный риск развития СД 2 типа и других метаболических нарушений как у матери, так и у ребенка.

Скрининг и диагностика. У некоторых пациенток с гестационным СД могут наблюдаться такие симптомы: повышенная утомляемость, полидипсия, учащенное мочеиспускание, тошнота и

бремя двойной ответственности

рвота, снижение массы тела; также может иметь место инфицирование мочеполовой системы и кожи. Как правило, эти симптомы незначительно выражены и не угрожают жизни беременной, которая часто их игнорирует либо они не распознаются врачом как признаки диабета. Еще чаще гестационный СД протекает бессимптомно, что существенно затрудняет диагностику этой патологии. При этом, как было отмечено выше, гестационный диабет ассоциируется со значимыми неблагоприятными последствиями и поэтому требует своевременного выявления.

Для этого в разных странах мира применяются различные подходы. В некоторых проводится массовый скрининг беременных с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ), в других его выполняют только у беременных из групп риска (селективный скрининг). Безусловно, эффективнее обследовать всех беременных, однако такой подход сложнее организационно и требует больших затрат.

Алгоритм скрининга в нашей стране, утвержденный приказом МЗ Украины, предусматривает массовый скрининг с проведением часового ПТТГ с 50 г глюкозы всем беременным на сроке 24-28 нед (за исключением женщин с прегестационным диабетом). Это исследование проводят в любое время дня, обязательно натощак. Беременной дают выпить раствор 5 г глюкозы в 200 мл воды и через час определяют уровень гликемии в плазме венозной крови.

Однако наличие подозрительных симптомов, факторов риска, а также обнаружение гипергликемии натощак ($\geq 5,83$ ммоль/л в венозной крови и ≥ 5 ммоль/л в цельной капиллярной) являются показаниями для немедленного проведения ПТТГ. Если его показатели у данной категории женщин повышенного риска в норме ($< 7,8$ ммоль/л), ПТТГ повторяют на сроке 24-28 нед.

Если уровень глюкозы крови при проведении одночасового ПТТГ $\geq 7,8$ ммоль/л, следует провести 3-часовой ПТТГ со 100 г глюкозы. Он проводится натощак утром (последний прием пищи не менее чем за 12 ч). В периферическую вену вставляется катетер, женщине дают выпить раствор 100 г глюкозы в 250 мл воды с добавлением лимонного сока, кровь для определения гликемии забирают натощак и через 1, 2 и 3 ч. Во время исследования женщина должна находиться в состоянии покоя и не принимать пищу (воду пить можно). Нормальные показатели глюкозы в плазме венозной крови у беременных при проведении 3-часового теста составляют: натощак $< 5,83$ ммоль/л; через час $< 10,55$ ммоль/л; через 2 ч $< 9,16$ ммоль/л; через 3 ч $< 8,05$ ммоль/л.

Факторами риска развития гестационного СД, указывающими на необходимость проведения ПТТГ после первого же обращения беременной женщины, являются:

- возраст беременной старше 25 лет;
- ожирение;
- семейный анамнез диабета;
- гестационный диабет в анамнезе;
- невынашивание беременности или мертворождение в анамнезе;
- рождение ребенка с массой тела более 4 кг и/или пороками развития;
- наличие артериальной гипертензии;
- многоводие.

Связь гипергликемии с повышением частоты неблагоприятных исходов беременности была обнаружена достаточно

давно и неоднократно подтверждена в эпидемиологических исследованиях. Однако недавно в исследовании HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) было установлено, что негативное влияние на течение и исход беременности оказывают даже показатели гликемии, которые несколько выше нормы, но ниже уровня, характерного для СД. В этом масштабном международном многоцентровом проспективном обсервационном исследовании принимали участие 25 505 беременных из девяти стран мира. Всем участницам проводили ПТТГ на 24-32-й неделе беременности. В дальнейший анализ включали только женщин, у которых уровни глюкозы крови натощак составляли $< 5,8$ ммоль/л и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы < 11 ммоль/л, т.е. не соответствовали критериям диабета. Таких пациенток оказалось 23 316. Анализ исходов беременности в этой когорте женщин показал прямую линейную корреляцию между показателями гликемии (натощак, через 1 и 2 ч при проведении ПТТГ) и частотой первичных конечных точек исследования: увеличения массы тела новорожденного, повышения уровня С-пептида в пуповинной крови, первичного кесарева сечения и гипогликемии у новорожденных. Похожая связь была установлена и для вторичных конечных точек: преэклампсии, преждевременных родов, дистонии плечиков, повреждения родовых путей, гипербилирубинемии, необходимости проведения интенсивной терапии новорожденного. Следует еще раз подчеркнуть, что корреляция была линейной, т.е. не было какого-либо определенного порогового значения гликемии, после которого риск начинал резко возрастать. Он был повышен даже при очень незначительном увеличении гликемии.

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

- гликемия натощак $\geq 5,1$ ммоль/л;
- гликемия через час при проведении ПТТГ ≥ 10 ммоль/л;
- гликемия через 2 ч при проведении ПТТГ $\geq 8,5$ 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, но не обязательно. Если же на первом визите у беременной выявляют указанные ниже уровни гликемии, следует установить диагноз не гестационного, а манифестного СД:

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

Такой подход, безусловно, повысит частоту выявления СД в популяции беременных, но и, скорее всего, позволит сократить риск связанных с ним нежелательных явлений при условии контроля гликемии. Так, например, С.А. Crowther и соавт. (2005) показали четырехкратное сокращение риска серьезных перинатальных осложнений в группе активного вмешательства при гестационном СД (диетотерапия, регулярный мониторинг гликемии и инсулинотерапия при необходимости; $n=490$) по сравнению с группой с обычным подходом к ведению заболевания ($n=510$). Частота составила 1 и 4% соответственно (ОР 0,33; 95% ДИ 0,14-0,75; $p=0,01$). Частота макросомии сократилась наполовину. Перинатальная смертность в группе традиционного подхода составила 1%, а в группе активного лечения не зафиксирована.

Уточняют установленный во время беременности диагноз гестационного СД через 45-60 дней после родов. Иногда гипергликемия сохраняется, и женщине ставят диагноз СД 2 типа. Остальным пациенткам настоятельно рекомендуется регулярный скрининг на СД 2 типа в последующем, так как они относятся к группе повышенного риска его развития. У многих женщин с гестационным СД в анамнезе СД 2 типа развивается спустя 5-15 лет.

Лечение. Всем беременным с гестационным СД рекомендован регулярный самоконтроль уровня гликемии с помощью глюкометра (несколько раз в день).

У большинства пациенток с гестационным СД удается достичь контроля гликемии с помощью немедикаментозных методов – диетотерапии и нормализации физической активности.

В основе диеты лежит уменьшение количества углеводов, особенно рафинированных (до 35-40% от общей энергетической ценности рациона), а также сокращение калорийности рациона у женщин с ожирением (приблизительно на 30%). Следует переориентировать женщину с продуктов, содержащих легкоусвояемые углеводы (сахар, мука высшего сорта и т.д.), на овощи, фрукты и крупы, также содержащие углеводы. Калорийность суточного рациона у женщин с нормальной массой тела должна составлять 30-35 ккал на 1 кг идеальной массы тела (2000-2400 ккал/сут), у пациенток с ожирением – 25 ккал/кг/сут, с дефицитом массы тела – 40 ккал/кг/сут.

Важное место в лечении гестационного СД занимают физические упражнения, которые повышают чувствительность периферических тканей к инсулину и улучшают гликемический контроль.

Примерно у 10-20% беременных женщин с гестационным СД не удается контролировать уровень гликемии с помощью диеты и физических упражнений. Если показатель гликемии натощак все еще превышает 6,9 ммоль/л, показано назначение инсулинотерапии. Она является единственным из фармакологических методов лечения гестационного СД, убедительно доказавшим свою эффективность и безопасность в отношении течения беременности, а также риска врожденных аномалий плода. Пациентке должна быть подобрана индивидуальная схема инсулинотерапии исходя из клинической ситуации. Это могут быть как 3-4 инъекции в день инсулина короткого



Б.Н. Маньковский

действия, так и назначение базально-болюсного режима. В некоторых случаях можно рассмотреть возможность применения предварительно смешанных инсулинов. Начало инсулинотерапии проводится в условиях эндокринологического стационара.

Есть основания полагать, что достаточно безопасными для применения во время беременности могут быть такие пероральные сахароснижающие средства, как метформин, глибенкламид и акарбоза. Однако для широкого внедрения их в клиническую практику как средств для лечения гестационного СД доказательная база пока недостаточна. Метформин у женщин с гестационным СД уже используется в ряде клиник Европы и США, однако к его назначению следует подходить осторожно, так как существуют данные о незначительном повышении риска малых пороков развития, лактацидоза, мертворождения, гипогликемии у новорожденных. Нельзя применять во время беременности большинство производных сульфонилмочевины (в связи с высоким риском тяжелой гипогликемии у новорожденных) и тиазолидиндионы (обладают тератогенным эффектом).

Акушерские аспекты. Гестационный СД не является показанием для прерывания беременности.

При ведении беременных с гестационным СД необходима настороженность врача в отношении артериальной гипертензии, преэклампсии, многоводия, гипоксии плода, их своевременное и адекватное лечение. При выявлении указанных осложнений рекомендована госпитализация в отделение экстрагенитальной патологии беременных. Также показан регулярный контроль состояния плода и его размеров с помощью актографии (подсчет количества шевелений плода) и ультразвукового исследования.

Рекомендованный срок родоразрешения при отсутствии серьезных осложнений – 38-40 нед гестации (в зависимости от размеров плода), при наличии плохо контролируемой артериальной гипертензии, преэклампсии и других осложнений – от 37 нед (с оценкой степени зрелости легких плода). Родоразрешение проводится через естественные родовые пути, если нет акушерских показаний к кесареву сечению.

В подавляющем большинстве случаев беременная с гестационным СД может взять под контроль показатели гликемии и тем самым предупредить неблагоприятные последствия для себя и будущего ребенка. Со стороны врача необходимы настороженность в отношении этой патологии, грамотное консультирование и выбор тактики лечения, психологическая поддержка.

Подготовила **Наталья Мищенко**