

## Диабет и беременность: время двойной ответственности

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.



Б.Н. Маньковский

### 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 наблюдательности 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 ужесточение критериев 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 дистокцией 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 рвота, снижение массы тела; также может иметь место инфицирование мочеполовой системы и кожи. Как правило, эти симптомы незначительно выражены и не угрожают жизни беременной, часто они ею игнорируются либо 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, необязательно натощак. Беременной дают выпить раствор 50 глюкозы в 200 мл воды и через 1 ч 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  $\geq 5$  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 1 ч  $< 10,55$  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 проспективном исследовании принимали участие 25 505 беременных из 9 стран мира. Всем участникам 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, дистокции 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 1 ч при проведении ПТТГ  $\geq 10$  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

Продолжение на стр. 32.



## Диабет и беременность: время двойной ответственности

Продолжение. Начало на стр. 31.

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 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 тиазолидинионы (обладают тератогенным эффектом).

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

При ведении беременных с гестационным СД необходима осторожность 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 настойчивость в отношении этой патологии, грамотное консультирование и выбор тактики лечения, психологическая поддержка.**

### Прегестационный диабет

Еще несколько десятилетий назад женщинам с диабетом вообще рекомендовали не беременеть или советовали прерывать беременность на ранних сроках. Сегодня ситуация коренным образом изменилась, женщины с СД успешно вынашивают и рожают детей, но все же ситуация с прегестационным СД 1 или 2 типа несколько сложнее, чем с гестационным диабетом. Ведение таких пациенток требует больше внимания и усилий от врачей (эндокринологов и акушеров-гинекологов). Связано это с тем, что у многих из них к началу беременности уже есть хронические осложнения диабета и затруднено достижение гликемического контроля вследствие длительного анамнеза заболевания.

**Влияние на акушерские и неонатальные исходы.** Прегестационный СД также ассоциируется с повышением риска таких нежелательных явлений, как преждевременные роды и макросомия. Однако, в отличие от гестационного СД, для прегестационного характерно еще и повышение частоты врожденных пороков развития (поскольку гипергликемия имеет место на ранних сроках беременности), а также более высокие показатели перинатальной смертности. Кроме того, следует помнить, что у беременных с СД, получающих инсулинотерапию, выше риск тяжелой гипогликемии по сравнению с небеременными.

**Особенности ведения пациенток.** Беременной 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 такие показатели гликемии:

- натощак — 3,3-5,6 ммоль/л (измерение ежедневно);
- в течение дня — до 8 ммоль/л (измерение несколько раз в сут);
- $HbA_{1c} <5,6\%$  (измерение ежемесячно),
- отсутствие гипогликемий и ацидоза.

В прегравидарной подготовке женщин с СД 2 типа и избыточной массой тела/ожирением делают особый акцент на снижении веса, поскольку это позволит уменьшить инсулинорезистентность и улучшить контроль гликемии.

Ведение беременной с СД 2 типа подразумевает, как правило, перевод на период гестации с пероральными сахароснижающими препаратами на инсулинотерапию. В отдельных случаях можно рассмотреть возможность контроля диабета с помощью диеты, однако при соблюдении следующих условий: исходно не очень высокие показатели гликемии, высокая приверженность пациентки к лечению, тщательный самоконтроль, эффективность вмешательства. Что касается применения пероральных сахароснижающих препаратов, то такая возможность изучается, но все еще не может считаться рутинной практикой.

Инсулинотерапия для беременных с СД 1 типа является безальтернативным вариантом лечения.

Инсулинотерапия СД 1 и 2 типа может проводиться как в режиме многократных инъекций инсулина короткого действия, так и в базально-болюсном режиме. Дозу инсулина для беременной следует подбирать очень тщательно, чтобы минимизировать риск тяжелой гипогликемии. Титровать инсулин может сама женщина, но визиты к врачу должны быть частыми. Важную роль играет обучение и психологическая поддержка. Оптимальным выбором у беременных является применение аналогов инсулина короткого действия, что позволяет существенно снизить

риск гипогликемии и при этом достичь хорошего гликемического контроля. Кроме того, улучшить контроль диабета у беременных позволяет использование инсулиновой помпы.

Беременным с прегестационным СД показана плановая госпитализация на 22-24-й неделе беременности для коррекции инсулинотерапии, выявления признаков задержки внутриутробного развития плода или диабетической фетопатии, предупреждения многоводия, преэклампсии, инфекционных осложнений.

Показаниями к немедленной госпитализации являются:

- декомпенсация углеводного обмена;
- прогрессирование сосудистых осложнений;
- артериальная гипертензия;
- почечная недостаточность;
- осложнения течения беременности (угроза прерывания, многоводие, преэклампсия);
- нарушение состояния плода.

**Акушерские аспекты.** В случае прегестационного диабета может возникать вопрос о прерывании беременности. Но это оправдано только в тех случаях, когда тяжелые осложнения СД угрожают здоровью и жизни женщины или будущего ребенка.

Противопоказания к вынашиванию беременности (до 12 нед), согласно Приказу МЗ Украины, включают:

- диабетическую нефропатию IV или V стадии по Mogensen;
- клинические проявления диабетической макроангиопатии (ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь мозга, ишемия нижних конечностей);
- кома или прекоматозное состояние в I триместре;
- концентрация гликозилированного гемоглобина в I триместре  $>10\%$ .

При гестационном СД необходима осторожность в отношении артериальной гипертензии, преэклампсии, многоводия, гипоксии плода, их своевременное и адекватное лечение, а также регулярный контроль состояния плода и его размеров с помощью актографии, кардиотокографии и УЗИ.

Рекомендованный срок родоразрешения — 38-40 нед гестации при отсутствии серьезных осложнений или от 37 нед (с оценкой степени зрелости легких плода) при их наличии. Родоразрешение проводится через естественные родовые пути, если отсутствуют акушерские и экстрагенитальные показания к кесареву сечению.

Показаниями к плановому кесареву сечению являются:

- свежие кровоизлияния в сетчатку;
- преэклампсия средней тяжести или тяжелой степени;
- гипоксия плода;
- тазовое предлежание;
- масса плода  $>4$  кг.

Противопоказаниями к плановому кесареву сечению является диабетический кетоацидоз, прекоматозное состояние, кома.

Контроль гликемии во время родов проводится ежечасно. Также во время родов показан тщательный контроль и коррекция артериального давления.

**В заключение следует отметить, что современные средства лечения и самоконтроля позволяют обеспечить у большинства пациенток с прегестационным СД практически такое же течение и исход беременности, как у здоровых женщин, но для этого крайне важен жесткий гликемический контроль, причем не только во время беременности, но и на этапе подготовки к ней.**

Подготовила **Наталья Мищенко**