Инсулинотерапия больных сахарным диабетом 1 типа во время беременности

В.В. Потин, Н.В. Боровик, А.В. Тиселько

ГУ Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии
им. Д.О.Отта РАМН, Санкт-Петербург (директор – академик РАМН з.д.н. РФ проф. Э.К.Айламазян)
Центр «Сахарный диабет и беременность» (научный руководитель – з.д.н. РФ проф. В.В.Потин), Санкт-Петербург

Ключевые слова: сахарный диабет, беременность, инсулинотерапия.

Insulin therapy during pregnancy in women with type 1 diabetes

V.V. Potin, N.V. Borovik, A.V. Tiselko

Key words: diabetes mellitus, pregnancy, insulin therapy

Метаболические изменения, происходящие во время физиологической беременности связаны с формированием временного эндокринного органа – плаценты, секретирующей в кровоток матери белковые и стероидные гормоны. К ним относятся хорионический гонадотропин, обладающий биологическими свойствами лютеинизирующего гормона, плацентарный лактогенный гормон (ПЛГ), сходный по ряду биологических свойств с гормоном роста и пролактином гипофиза, прогестерон и эстрогены. В III триместре беременности суточная продукция плацентарных гормонов достигает огромных величин и составляет для прогестерона 300–400 мг, для эстриола 200 мг, для ПЛГ 1,5–2 г [1]. С гормональной функцией плаценты, в первую очередь с возрастающей продукцией ПЛГ, связаны мобилизация жира из депо, снижение утилизации глюкозы инсулиночувствительными тканями. Развивающаяся инсулинорезистентность способствует повышенному использованию продуктов липидного обмена, в то время как глюкоза сберегается для питания плода, для которого она является основным источником энергии. Глюкоза проходит через плацентарный барьер путем ускоренной диффузии в зависимости от градиента концентрации и утилизируется плодом в 2–3 раза быстрее, чем во взрослом организме. Инсулин не проникает через плацентарный барьер. Превышение физиологической гликемии способствует увеличению перехода глюкозы через плаценту и вызывает гиперплазию β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, гиперинсулинемию и, как следствие, макросомию плода. Диабетогенные свойства беременности способствуют развитию у части женщин преходящего нарушения толерантности к глюкозе (диабета беременных) и существенно отражаются на течении различных типов сахарного диабета (СД).

В доинсулиновый период беременность наступала у 2–5% больных диабетом и в половине случаев приводила к материнской смертности. С введением инсулинотерапии в 20-х годах прошлого века материнская смертность стала являться исключением, однако перинатальная гибель плодов и новорожденных без специализированного наблюдения и лечения может достигать 20–30%. СД является медицинским показанием для прерывания беременности. При желании женщины сохранить беременность обязанностью врачей является создание оптимальных условий для благоприятного ее завершения как для матери, так и для ребенка. Вместе с тем имеются абсолютные противопоказания для пролонгирования беременности [2]:

- диабетическая нефропатия с клиренсом креатинина менее 40 мл/мин, выраженной протеинурией и стойкой артериальной гипертензией;
- нелеченная пролиферативная ретинопатия;
- автономная нейропатия с неукротимой рвотой;
- ишемическая болезнь сердца.

Сохранение беременности нежелательно, при:

- превышении уровня гликированного гемоглобина $HbA_{1c} > 8\%$;
- развитии диабетического кетоацидоза на раннем сроке беременности;
- сочетании СД с активным туберкулезом легких.

СД1 оказывает неблагоприятное действие на течение беременности и развитие плода. В первом триместре беременность часто (13,4–20%) осложняется угрозой невынашивания [3]. Невынашивание беременности чаще происходит у женщин с предшествующей гормональной недостаточностью яичников и при декомпенсации СД. Вторая половина беременности у 60–80% больных осложняется гестозом. К особенностям течения гестоза у больных СД следует отнести раннее появление симптомов заболевания, преобладание гипертензивных форм гестоза и относительно низкую эффективность проводимой терапии [4]. Наличие и выраженность микросудистых осложнений СД коррелирует с тяжестью гестоза и степенью плацентарной недостаточности. Выявлена прямая зависимость между уровнем среднесуточной гликемии в первой половине беременности и степенью тяжести гестоза. В зависимости от компенсации диабета у 20–60% женщин беременность осложняется многоводием и у 30–60% урогенитальными инфекциями. Присоединение острого или обострение хронического пиелонефрита, в свою очередь, может спровоцировать декомпенсацию СД.

Отрицательное влияние гипергликемии и гиперкетонемии на ранних стадиях беременности проявляется увеличением частоты пороков развития плода (диабетическая эмбриопатия), достигаая при декомпенсированном диабете 20% [5]. Выявлена положительная корреляция между уровнем гликированного гемоглобина на ранних сроках беременности и частотой эмбриопатии. У плодов от беременных с СД в два раза чаще встречаются анэнцефалия, пороки сердечно-сосудистой системы (дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородки, комбинированные пороки сердца), атрезия ануса. Во второй половине беременности влияние СД на развитие плода сводится к развитию диабетической фетопатии, существенным признаком которой является макросомия. Повышенный уровень глюкозы в крови беременной женщины с декомпенсированным СД вызывает гипергликемию у плода и гиперплазию β -клеток его поджелудочной железы. Гиперсекреция инсулина поджелудочной железой плода ответственна за развитие симптомокомплекса диабетической фетопатии. Избыток инсулина приводит к увеличению размеров плода и плаценты, тормозит созревание центральной нервной системы, сурфактантной системы легких, коры надпочечников, кроветворной системы. При этом гипертрофия одних органов (сердца, надпочечников, печени, почек) может сочетаться с уменьшением размеров других (мозга, вилочко-

Рис. 1. Динамика ПЛГ в крови и инсулинопотребность в течение беременности у больных сахарным диабетом 1 типа

вой железы). Другим фактором, оказывающим неблагоприятное действие на развитие плода, является наличие микрососудистых диабетических осложнений, нарушающих формирование и функционирование плаценты. В отдельных случаях плацентарная недостаточность у больных СД может приводить к гипотрофии плода. Нарушение транспортной функции плаценты может завершиться антенатальной гибелью плода.

Как правило, больные СД получают лечение инсулином еще до наступления беременности. За почти полувековой период существования отдела эндокринологии в Оттовском институте развитие инсулинотерапии прошло несколько этапов. Первоначально применяли препараты регулярного инсулина (короткого действия), полученные из говяжьих и свиных поджелудочных желез. Компенсацию диабета оценивали по уровню глюкозы в моче и эпизодическим определениям глюкозы в крови. Средства для самоконтроля гликемии тогда отсутствовали. Здесь необходимо отметить, что почечный порог проходимости для глюкозы во время беременности снижен, что может приводить к появлению глюкозы в моче у здоровых женщин (глюкозурия беременных). Использование препаратов инсулина животного происхождения нередко приводило к образованию антиинсулиновых антител и развитию инсулинорезистентности.

С появлением препаратов инсулина пролонгированного действия возникла гуманная идея минимизировать число инъекций инсулина. Для этого смешивали препараты инсулина короткого и пролонгированного действия в различных комбинациях. Преимущественное введение препаратов инсулина пролонгированного действия не предотвращало постпрандиальную гипергликемию и стимулировало выброс контринсулярных гормонов в промежутках между приемами пищи.

В настоящее время используется базис-болюсная (интенсивная) инсулинотерапия, модулирующая базальную и стимулированную глюкозой секрецию инсулина здоровой поджелудочной железой. Используются генноинженерные препараты человеческого инсулина короткого и пролонгированного действия, а также аналоги инсулина ультракороткого действия. Необходимо отметить, что единственным препаратом инсулина ультракороткого действия, широко апробированным в 18 европейских странах, в том числе в России, во время беременности является новорапид (аспарт) фирмы НовоНордиск [6]. При проведении базис-болюсной инсулинотерапии препараты инсулина короткого или ультракороткого действия вводятся перед каждым приемом пищи и пролонгированного действия 1–2 раза в сутки. Интенсивная инсулинотерапия предполагает адекватный (6–8 раз в сутки) контроль (самоконтроль) гликемии.

Наиболее современный метод интенсивной инсулинотерапии – непрерывное подкожное введение инсулина с помощью специального дозатора (помповая инсулинотерапия) позволяет моделировать базальную секрецию инсулина без использования препаратов пролонгированного действия.

Целевыми критериями компенсации СД при беременности являются нормогликемия в течение суток (уровень глюкозы в цельной крови 3,3–6,7 ммоль/л и гликированный гемоглобин A1c ниже 6% [7]).

Вследствие повышенной утилизации глюкозы в ранние сроки беременности наблюдается снижение потребности в инсулине (рис. 1). Присоединение раннего токсикоза и связанное с ним уменьшение потребления пищи увеличивает вероятность гипогликемии [8]. При беременности меняются ощущения гипогликемии, учащаются бессимптомные гипогликемии, особенно в ночное время. Возникает необходимость более частого измерения уровня глюкозы в крови с записью результатов в дневнике самоконтроля с целью адекватного и своевременного изменения доз инсулина. Во второй половине беременности потребность в инсулине постепенно возрастает, достигая максимальных значений в 33 недели (140–160%). С 35 недели беременности наблюдается постепенное снижение потребности в инсулине. Снижение потребности в инсулине может начаться раньше при выраженной плацентарной недостаточности, которая часто встречается у больных с сосудистыми осложнениями СД и может потребовать досрочного прерывания беременности. Потребность в инсулине остается низкой в течение первых двух дней послеродового периода. Начиная с 3 дня после родов, потребность в инсулине начинает возрастать и через 3–4 дня достигает исходного уровня.

Динамика потребности в инсулине во время беременности не зависит существенно от режима инсулинотерапии. Ранее нами было показано, что использование интенсивной инсулинотерапии позволяет добиться достоверно более низких показателей гликемии, чем при преимущественном применении препаратов инсулина пролонгированного действия с минимизацией числа инъекций [9]. К настоящему времени у нас имеется достаточный клинический материал, позволяющий оценить эффективность применения препарата инсулина ультракороткого действия (новорапид, НовоНордиск) в достижении целевой гликемии (3,3–6,7 ммоль/л). Новорапид (аспарт) получали 57 женщин в качестве болюса при проведении интенсивной инсулинотерапии. В качестве базиса использовали препараты длительного действия. Предпочтение отдавали пролонгированным препаратам беспикового действия (детемир, НовоНордиск; лантус, АVENTIS). Другая группа больных (25 женщин) получала во время беременности монотерапию новорапидом в режиме постоянного подкожного введения. Для этого использовали помпы фирмы Медтроник. Усредненную по триместрам постпрандиальную гликемию сопоставляли с показателями, полученными у 163 женщин, получавших в качестве болюса при проведении интенсивной инсулинотерапии препараты инсулина короткого действия (актрапид НМ, НовоНордиск; Хумулин R, Эли Лили; инсуман рапид, АVENTIS). При использовании новорапида в качестве болюса и, особенно, в режиме постоянного подкожного введения постпрандиальная гликемия была существенно ниже, чем при проведении стандартной интенсивной инсулинотерапии с использованием в качестве болюса препаратов инсулина короткого действия (рис. 2). Несомненным преимуществом применения препарата инсулина ультракороткого действия явилось значительное снижение частоты эпизодов гипогликемии при проведении инсулинотерапии (рис. 3).

Гемодинамические изменения, происходящие во время беременности, а также частое развитие гестоза у больных СД1 могут способствовать прогрессированию микрососуди-

Рис. 2. Постприанальная гликемия у беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа, использующих различные режимы инсулинотерапии

Рис. 3. Частота эпизодов гипогликемии у беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа, использующих различные режимы инсулинотерапии

стных осложнений СД во время беременности. По нашим данным беременность не приводит к необратимому ухудшению диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии [10]. Возрастание протеинурии в III триместре беременности связано с присоединением гестоза. Инсулинотерапия, сопровождающаяся эпизодами гипогликемии, может приводить к появлению транзиторной макулопатии, что является дополнительным аргументом в пользу строгой компенсации СД до наступления беременности.

Планирование беременности, введение строгих критериев компенсации диабета и использование интенсивной инсулинотерапии во время беременности позволяет снизить перинатальную смертность в специализированных центрах до популяционного уровня. Планирование беременности подразумевает обследование женщин на наличие диабетических осложнений и их лечение, достижение компенсации СД на этапе подготовки к беременности. На протяжении 6 месяцев до зачатия и во время беременности уровень гликированного гемоглобина A1c не должен превышать 6%. Нормализация гликемии и уровня гликированного гемоглобина на этапе планирования и в первом триместре беременности приводит к снижению частоты пороков развития до 1,2–1,4%. Планирование беременности у женщин с СД подразумевает образование женщин в области репродуктивного здоровья, создание мотивации к самоконтролю гликемии и обучение их методам саморегуляции СД. На период обследования и лечения сопутствующей патологии проводится подбор контрацеп-

тивов. С этой целью применяются низкодозированные эстроген-гестагенные или гестагенные препараты у больных без выраженных микрососудистых осложнений диабета [11]. Проводится лечение и стабилизация микрососудистых осложнений. При наличии диабетической нефропатии всем женщинам на этапе планирования беременности отменяют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, так как они обладают тератогенным действием; осуществляется подбор гипотензивной терапии (α -метилдофа и блокаторы кальциевых каналов). До беременности проводится бактериологическое обследование с целью выявления и лечения урогенитальных инфекций. В течение 2 месяцев, предшествующих зачатию, и до 13 недель беременности всем женщинам назначается фолиевая кислота в дозе 400 мкг/сут с целью снижения риска диабетической эмбриопатии.

Заключение. Течение и исходы беременности при СД1 зависят от компенсации СД. Наиболее эффективным методом достижения целевой гликемии при беременности является интенсивная, в том числе помповая, инсулинотерапия с использованием аналога инсулина ультракороткого действия – новорапида. Применение инсулина ультракороткого действия позволяет также значительно снизить частоту гипогликемических состояний. Дальнейший прогресс в снижении частоты осложнений беременности и неонатальной заболеваемости может быть обеспечен строгой компенсацией собственных диабета метаболических нарушений со времени его появления и в период планирования беременности.

Литература

- Алипов В.И., Потин В.В., Купцов Г.Д. с соавт. Беременность и сахарный диабет // Вестник АМН СССР. – 1989. – № 5. – С. 43–50.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Клинические рекомендации по эндокринологии. М.: Гэотар-Медиа, 2007, с.125–137.
- Buchanan T. Effects of Maternal Diabetes on Intrauterine Development // Diabetes Mellitus A Fundamental and Clinical Text /Ed. by LeRoith D. et al. Philadelphia, New York, 1996. P. 684–695.
- Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Особенности течения беременности и родов при сахарном диабете в современных условиях // Ж. акуш. и жен. болзн. 2006. Т. LV. № 1. С. 12–16.
- European Association of Perinatal Medicine. Diabetes and Pregnancy Evidence Based Update and Guidelines/ Ed. By M.Hod and M. Carrapato. Prague, 2006. P. 1–51.
- Mathiesen E.R., Kinsley B., Amiel S.A. et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy// Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 4. P. 771–776.
- Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины// Ж. акуш. и жен. болзн. 2006. Т. LV. № 1. С. 86–90.
- Jovanovic L., Mills J., Knopp R et al, and the National Institute of Child Health and Human Development - Diabetes in Early Pregnancy Study Group. Declining insulin requirement in the late first trimester of diabetic pregnancy// Diabetes Care. 2001. Vol. 24. P. 1130–6.
- Ланцева О.Е., Купцов Г.Д., Потин В.В. с соавт. Интенсивная инсулинотерапия при различных типах сахарного диабета у беременных // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1997. № 3. С. 89–94.
- Боровик Н.В., Аржанова О.Н. Влияние беременности на микрососудистые осложнения сахарного диабета// Ж. акуш. и жен. болзн. 2006. Т. LV. № 2. С. 10–13.
- Айламазян Э.К., Потин В.В., Тарасова М.А. с соавт. Гинекология от пубертата до постменопа. – М., 2004. С. 447.

НовоРапид® и беременность

РЕКЛАМА

ROM / Маркетинг / 03.2009 / 011a

НовоРапид®

Влияние на организм будущей матери*:

- Значительное снижение уровня постприандиальной глюкозы крови.
- Снижение числа тяжелых гипогликемий.

Влияние на плод*:

- Отсутствие негативного влияния на плод у беременных пациенток с СД 1 типа.

* Mathiesen E R et al. Maternal Glycaemic Control and Hypoglycaemia in Type 1 Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care* 2007; 30: 771–776. 3.

Регистрационный номер П № 016171/01

Представительство компании
Ново Нордиск А/С, Дания
Россия, 119330, Москва,
Ломоносовский пр-т, 38
Телефон: (495) 956 11 32,
факс: (495) 956 50 13
www.novonordisk.ru
www.novonordisk.com

жить, побеждая диабет!

НовоРапид®
(инсулин аспарт)