

Роль компенсации углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом 1 типа в развитии перинатальных осложнений

Р.М. Есаян, О.Р. Григорян, Е.В. Пекарева

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Учитывая эпидемический характер роста заболеваемости сахарным диабетом 1 типа (СД1), развивающимся преимущественно у молодых людей, в том числе и у женщин репродуктивного возраста, все большую актуальность приобретает проблема планирования и ведения беременности на фоне нарушений углеводного обмена. Важнейшие задачи — нивелирование взаимного влияния СД и беременности (как состояния повышенного риска) и предупреждение перинатальных осложнений, связанных с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, беременность, перинатальные осложнения

The role of compensation of carbohydrate metabolism in pregnant women with type 1 diabetes mellitus in the development of perinatal complications

R.M. Esayan, O.R. Grigorian, E.V. Pekareva
Endocrinological Research Centre, Moscow

With DM1 morbidity reaching epidemic growth in young people including women of childbearing age, planning and managing pregnancy in patients with disturbances of carbohydrate metabolism acquires increasingly greater significance. Of primary importance are evening mutual influence of DM1 and pregnancy (a high-risk condition) and prevention of perinatal complications resulting from poor compensation of carbohydrate metabolism.

Key words: type 1 diabetes mellitus, pregnancy, congenital malformation

В последние годы распространенность сахарного диабета (СД) увеличивается во всех промышленно-развитых странах мира. Ожидается, что к 2010 году нарушений углеводного обмена будут иметь около 220 миллионов человек в мире [1]. В настоящее время больных с СД насчитывается более 150 миллионов, из них 80 миллионов — это женщины репродуктивного возраста, и у 50% из них диабет имеет скрытое течение или еще не диагностирован. На современном этапе в России зарегистрировано более трех миллионов больных СД, однако их реальное количество может достигать девяти-десяти миллионов человек, 4 млн приходится на женщин репродуктивного возраста [1].

Ежегодное увеличение численности больных СД, в том числе женщин репродуктивного возраста, повышает актуальность проблем, связанных с ведением беременности на фоне СД.

Общеизвестно, что беременность представляет собой сложное метаболическое состояние, включающее в себя резкие изменения в секреции гормонов, на фоне возрастающих потребностей в богатых энергией соединениях, необходимых для роста и развития плода.

По современным представлениям главным фактором, определяющим перинатальную смертность, развитие акушерских и гинекологических осложнений, а также прогрессирование сосудистых осложнений СД у матери является степень компенсации углеводного обмена с первых дней беременности. В основном осложнения, развивающиеся во время беременности, обусловлены отсутствием планирования и предгравидарной подготовки к беременности, неадекватным контролем углеводного обмена до и во время ее протекания.

Рассматривая проблему «диабет и беременность», не следует забывать об особенностях метаболизма, возникающих в женском организме и характерных для данного периода, знание которых помогает своевременно корректировать терапию и проводить за благовременную профилактику у данной категории больных.

1. Метаболические изменения во время беременности: в норме и при СД

Во время беременности метаболизм женщины претерпевает значительные изменения. В начале беременности изменения спо-

собствуют накоплению питательных веществ, которые удовлетворяют возрастающие потребности плода и матери в конце беременности и во время лактации. Мы привыкли рассматривать СД как нарушение метаболизма глюкозы у матери, однако он затрагивает практически все виды обмена (углеводов, липидов и белков).

1.1. Метаболизм глюкозы

Начало беременности можно рассматривать как анаболическое состояние женского организма: происходит накопление запасов жира и некоторое увеличение чувствительности к инсулину. Питательные вещества запасаются в начале беременности, для того чтобы удовлетворить возрастающие анаболические потребности плода в конце беременности. Наоборот, поздние этапы беременности характеризуются увеличением резистентности к инсулину. Более высокая резистентность к инсулину приводит к нарастанию концентрации глюкозы и жирных кислот в материнской крови, увеличивая таким образом их доступность для растущего плода.

Во время беременности происходит прогрессирующее снижение гликемии натощак. Механизм, лежащий в основе этого, сложен и не вполне ясен. Вероятно, имеют значение следующие факторы: увеличение объема плазмы в начале беременности, увеличение потребления глюкозы фетоплацентарной системой в конце беременности, а также ограничение синтеза глюкозы относительно концентрации глюкозы в плазме. Тот факт, что печень компенсирует снижение концентрации глюкозы неполностью, указывает на некоторое ограничение синтеза глюкозы по сравнению с периодом до беременности. Действительно, падение концентрации глюкозы плазмы, которое наблюдается на третьем триместре между 14 и 18 часами голодания, происходит из-за снижения эндогенной продукции глюкозы на фоне постоянного ее клиренса. Свой вклад в тошачковую гипогликемию натощак во время беременности вносит снижение доступности аланина — субстрата для глюконеогенеза вследствие снижения экстракции аланина печенью и уменьшения содержания аланина в крови. Скорее всего, гипогликемия натощак является следствием усиления функции β -клеток, что приводит к повышению концентрации инсулина относительно содержания глюкозы в плазме крови.

Активный транспорт через плаценту аминокислот, в частности аланина, приводит к тому, что печень матери лишается субстрата, используемого в процессе глюконеогенеза. В результате для восполнения метаболических потребностей матери необходимы другие источники энергии. В связи с этим усиливается липолиз, который приводит к повышению уровня свободных жирных кислот, триглицеридов и кетоновых тел в крови матери. Поэтому у женщин с СД1 на ранних сроках беременности повышается риск развития гипогликемических состояний, что требует проведения своевременной коррекции доз инсулина. Суточная потребность в инсулине может снижаться более чем на 10% по сравнению с таковой до беременности [1, 2]. Начиная со второй половины беременности потребность в инсулине повышается, что в основном связано с синтезом плацентарного лактогена (ПЛ), который обладает контринсулиновым действием. Помимо этого, ПЛ обладает липолитической активностью, что способствует повышению концентрации свободных жирных кислот в крови, которые тоже снижают чувствительность клеток к инсулину. Также свой вклад в формирование инсулинорезистентности во II и III триместрах беременности вносит активация плацентарной инсулиназы, ускорение разрушения инсулина почками, повышение уровня стероидов в крови. К особенностям метаболизма углеводов во время беременности относятся также постпрандиальная гипергликемия, которая обусловлена замедлением всасывания питательных веществ и снижением моторики желудочно-кишечного тракта. Таким образом, отсутствие своевременной коррекции проводимой инсулинотерапии во II и III триместрах беременности у женщин с СД1 способствует развитию диабетического кетоацидоза.

В отличие от разногласий по поводу метаболических изменений на ранних этапах беременности, существует единство во мнении относительно снижения периферической чувствительности к инсулину на поздних этапах. Физиологические механизмы инсулинорезистентности во время беременности точно не известны. По-видимому, инсулинорезистентность связана с действием некоторых гормонов и цитокинов, концентрация которых повышается в материнской крови в данный период. Вероятно, к этим биологически активным веществам относятся человеческий плацентарный лактоген, прогестерон, пролактин и кортизол. Существует три аргумента в пользу того, что именно эти гормоны определяют действие инсулина. Во-первых, инсулинорезистентность во время беременности меняется параллельно с развитием фетоплацентарной системы и с изменением уровней гормонов, секретируемых плацентой. Во-вторых, назначение гормонов — прогестерона или глюкокортикостероидов — небеременным женщинам индуцирует метаболические изменения (например, гиперинсулинемия без гипогликемии) по типу инсулинорезистентности. В-третьих, *in vitro* было показано, что при воздействии данных гормонов на клетки-мишени инсулина (такие как адипоциты) ухудшается инсулинозависимый захват глюкозы этими клетками.

Совсем недавно Kirwan (2006 г.) было обнаружено, что концентрация фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) в плазме имеет обратную корреляцию с чувствительностью к инсулину, определенной методом эугликемического клэмпса. На поздних этапах беременности определяется значительная обратная зависимость между TNF- α и чувствительностью к инсулину. Более того, в отличие от лептина, кортизола, человеческого хорионического гонадотропина, эстрадиола, прогестерона и пролактина, TNF- α является единственным значимым предиктором изменений чувствительности к инсулину, начиная с дородового периода и до поздних стадий беременности. В указанных сериях экспериментов плацентарный TNF- α измерялся при помощи модели *in vitro* двойной перфузии человеческого плацентарного котиледона. В этой модели 94% плацентарного TNF- α выделялось в материнский и только 6% — в плацентарный кровоток. Получается, что прогрессивное снижение чувствительности к инсулину

при беременности происходит вследствие метаболического действия гормонов и цитокинов, синтезируемых в фетоплацентарной системе. При этом, вероятно, и другие факторы, например свободные жирные кислоты, тоже могут вносить свой вклад в развитие инсулинорезистентности во время беременности.

Клеточные маркеры инсулинорезистентности при беременности недостаточно изучены. Теоретически во время беременности может возникать блок на одном или нескольких этапах каскада передачи сигнала инсулина. Этот каскад определяет инсулинозависимое поглощение глюкозы. По данным современных исследований, связывание инсулина в скелетных мышцах, на которые приходится наибольшая часть инсулинозависимого поглощения глюкозы, одинаково у беременных и небеременных женщин. Это указывает на то, что периферическая инсулинорезистентность обусловлена изменениями на тех этапах передачи сигнала, которые находятся за поверхностными клеточными рецепторами инсулина.

1.2. Метаболизм аминокислот

Кроме глюкозы, которая является основным источником энергии для фетоплацентарной системы, для роста плода необходимо повышенное количество белка. Концентрации аминокислот в плазме определяются соотношением расщепления и синтеза белков. Оптимальный способ измерения этих параметров подразумевает использование стабильных изотопов репрезентативных аминокислот. Известно, что во втором триместре синтез белков увеличивается на 15%, а в третьем — на 25% по сравнению с небеременными женщинами при отсутствии лактации. Кроме того, в одни и те же сроки беременности могут наблюдаться значительные индивидуальные вариации. По-видимому, эти отличия тесно связаны с ростом плода. Аминокислоты транспортируются против градиента концентрации, от матери к плоду, через плаценту с помощью энергозависимых переносчиков. Переносчики аминокислот обладают высокой стереоспецифичностью, однако их специфичность в отношении субстрата невелика. У новорожденных с отставанием в развитии концентрации аминокислот в плазме ниже, чем у новорожденных, развитых соответственно сроку. В качестве механизма предполагается снижение активности переносчиков аминокислот. Однако возможность влияния плацентарных переносчиков аминокислот на развитие макросомии у детей еще не подтверждена.

Butte и соавт. (2004 г.) оценивали базальный оборот аминокислот у женщин с гестационным СД и с нормальной толерантностью к глюкозе в конце беременности и после родов. Не было выявлено различий в базальном обмене белка (то есть в протеолизе, который оценивался по потоку азота при помощи [15N]-меченого лейцина) между группами ГСД и контроля. Поток азота во время беременности был ниже, однако достоверного различия между группами отмечено не было. При этом была обнаружена положительная зависимость между уровнем серина в крови матери натощак и весом плода. Авторы предполагают, что такие аминокислоты, как аргинин, могут стимулировать клетки островков поджелудочной железы плода и приводить таким образом к макросомии плода. Whittaker и соавт. (2003 г.) не обнаружили значимой разницы между базальным или стимулированным инсулином метаболизмом белка у женщин с адекватным контролем СД1.

1.3. Метаболизм липидов

В настоящее время гиперинсулинемия рассматривается как важный фактор развития атерогенной дислипидотеидемии (повышение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП, ТГ и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности). При инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии отмечается увеличение синтеза печенью липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Гиперлипидемия — нормальное явление при физиологической беременности. На ранних сроках беременности повышение уровня эстрогенов, прогестерона и инсулина приводит к повышенному синтезу жиров, гипертрофии жировых клеток, сниже-

нию липолиза, что в совокупности проявляется увеличением жирового депо (анаболическая фаза). Вторая половина беременности сопровождается повышением в крови уровня плацентарного лактогена, что выражается в липолизе и мобилизации жиров. Сдвиг от состояния анаболизма к катаболизму способствует использованию липидов как источника энергии для матери, таким образом сохраняя поступающую с пищей глюкозу и аминокислоты для потребностей плода. Периоды голодания связаны с низким уровнем инсулина, который удваивается с возрастанием уровня плацентарного лактогена в течение беременности, что способствует липолизу, ведущему к повышению уровня свободных жирных кислот и кетонов.

В связи с вышеперечисленным, изменения метаболизма беременной женщины с СД1 влияют на среду, в которой происходит развитие плода, увеличивая риск развития как краткосрочных (макросомия плода и гипогликемия), так и отсроченных перинатальных осложнений.

2. Патогенетические аспекты перинатальных осложнений

Неблагоприятное влияние СД матери на плод проявляется формированием у него диабетической фетопатии. Частота диабетической фетопатии колеблется, по данным различных авторов, от 5,7 до 75,5%. Изолированно неудовлетворительный контроль гликемии во время беременности повышает риск возникновения внутриутробных пороков развития (ВПР) [3]. Большинство ВПР возникает на ранних сроках гестации (до семи недель), так как в этот период происходит процесс закладки и формирования органов. Поступление от матери, больной СД1, повышенного количества глюкозы к плоду в этот период органогенеза приводит к выраженному нарушению обменных процессов у матери, в том числе нарушению перекисного окисления липидов, образованию субстратов, обладающих тератогенным эффектом [1]. Тератогенным действием обладают сорбитол, свободные радикалы, кетоновые тела и др. Среди ВПР плода от матерей, страдающих СД1, наиболее часто встречаются пороки развития центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [1].

Известно, что инсулин не проходит через плаценту, а плод до 8–12 недель беременности не вырабатывает собственный инсулин. Таким образом, у плода развивается гипергликемия, которая вызывает гиперплазию β -клеток поджелудочной железы. Данный процесс развивается с 16-й недели беременности. А при декомпенсации углеводного обмена — уже с 11-й недели, приводя в последующем к гиперинсулинемии у плода [4, 5]. Гиперинсулинемия в свою очередь запускает каскад гормонально-метаболических сдвигов у плода, способствуя увеличению количества жировых клеток. Поэтому фетальная гиперинсулинемия считается основной причиной развития макросомии. Также гипергликемия стимулирует у плода продукцию фетального эритропоэтина, приводя к органомегалии, полицитемии, гипогликемии новорожденного.

Хроническая гипергликемия ведет к увеличению массы плаценты за счет утолщения стенок спиральных артерий, увеличения общей поверхности ворсин, отека и фиброза стромы ворсин, влекущих за собой уменьшение межворсинчатого пространства; к фокальным некрозам синтиотиотрофобласта, атеросклерозу спиральных артерий и впоследствии — к нарушению маточно-плацентарного кровотока, хронической гипоксии плода. Усугубляет гипоксию развивающаяся у плода гиперинсулинемия за счет увеличения потребления кислорода. Необходимо помнить, что последствия внутриутробной гипоксии плода прослеживаются на протяжении постнатального онтогенеза в виде гипертензионного синдрома и неврологических нарушений, таких как судорожный синдром, снижение интеллектуального развития ребенка.

3. Внутриутробные пороки развития

Наиболее тяжелыми среди перинатальных осложнений являются ВПР. Частота встречаемости ВПР при наличии у матери СД1 в два-пять раз выше, чем в общей популяции, что составляет 6–12% [1]. Потомство женщин с СД1 входит в группу максимального риска по перинатальной заболеваемости и смертности, основной причиной которых являются ВПР.

По данным проспективного исследования, проведенного в Нидерландах на 323 женщинах с СД1, аномалии развития плода были выявлены в 29 случаях (8,8%), что в три раза превысило риск по сравнению с общей популяцией [6]. Тяжелые аномалии наблюдались у 18 новорожденных, среди которых преобладали пороки сердечно-сосудистой системы; в 11 случаях определялись незначительные другие пороки развития — гипоспадия, костные аномалии.

Тяжелые ВПР увеличивают процент перинатальной смертности: 8 из 19 смертей в перинатальный период были ассоциированы с наличием выраженных ВПР [7]. По данным других исследований, перинатальная смерть была также обусловлена преждевременной отслойкой плаценты, полиорганной недостаточностью, асфиксией [6]. Врожденные пороки развития — это единственная наиболее важная причина перинатальной смертности среди детей, рожденных от матерей с диабетом. У детей, рожденных от матерей с диабетом, на ВПР приходится 50% всей перинатальной смертности, в то время как у детей, рожденных от женщин без СД, данный показатель составляет не более 20–30%. Более того, если гипергликемия натощак выявлена впервые во время беременности и с большой долей вероятности до гестации женщина не имела диабета, имеется повышенный риск возникновения врожденных пороков развития у потомства, подтверждающий способность гипергликемии увеличивать частоту вышеуказанной патологии.

В нескольких исследованиях была установлена взаимосвязь между ВПР и плохим контролем гликемии у женщин с диабетом: высокий уровень HbA_{1c} в течение первого триместра беременности определял повышенный риск развития ВПР [3].

Несмотря на несомненные успехи в достижении адекватного контроля гликемии при подготовке к беременности, до сих пор большая часть выходит к периконцепционному периоду до установления строгого контроля гликемии. Специализированные центры прилагают большие усилия и ресурсы для изменения данной ситуации, так как, кроме очевидного преимущества в отношении клинических исходов, адекватная подготовка к беременности более выгодна по соотношению экономических затрат, чем проведение последующего лечения во время беременности как у матери, так и у плода.

Целевые уровни гликемии для женщин с диабетом в периконцепционном периоде в настоящее время еще не определены. Несмотря на то, что в проспективных, рандомизированных клинических исследованиях не было определено четких целей контроля гликемии, большая часть специалистов рекомендует строгий контроль гликемии у данной категории больных [3, 8].

Макросомия

Макросомия плода диагностируют, если масса новорожденного превышает 4000 грамм. Принято различать два типа макросомии: симметричную и асимметричную, при этом симметричная макросомия повышает риск родовой травматизации новорожденного в 70% случаев. При асимметричной макросомии окружность грудной клетки и/или живота больше, чем окружность головы, что повышает риск развития плечевой дистонии, перелома ключицы, пареза плечевого нерва. В будущем у детей с асимметричной макросомией повышен риск возникновения избыточной массы тела, ожирения, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и СД2 [9]. Также высокая частота макросомии (29% против 0,9% в контрольной группе) зафиксирована в работах Lufkin и соавт. (2003 г.). По данным результатов исследования Rosenp и соавт. (2006 г.), частота макросомии составила 26,4% у женщин с СД1 при 0,6% в контрольной группе.

В литературе представлено много вариантов оценки прогностических способностей ультразвуковых параметров, но, вероятнее всего, самыми надежными показателями для выявления макросомии являются абдоминальные измерения. Используя только измерение окружности живота и проводя УЗИ, за семь дней до родов Тамуга выявил позитивную прогностическую ценность в 78% и отрицательную ценность в 81%, если окружность живота была больше 90 перцентилей. В том случае, если окружность живота >36 см и интервал между УЗИ и родами два дня, PV+ выявляется в 80%, а PV – в 91% (по данным Pedersen). Проведение динамического УЗ сканирования может выявить начало акселерации роста. При этом окружность живота является самым чувствительным биометрическим параметром, но в 30% случаев его увеличение вызвано легким увеличением околоплодных вод.

С целью увеличения прогностической значимости УЗ сканирования было разработано большое количество математических формул, предназначенных для подсчета веса плода. По мнению некоторых авторов, установление веса плода является более чувствительным методом по сравнению с биометрическими показателями при выявлении макросомии. Кроме того, ложноположительные результаты УЗ сканирования влияют на акушерскую тактику, так как пациентки, у которых диагностируется макросомия плода в связи с осложнениями во время родов, подвергаются кесареву сечению, а может оказаться, что вес плода был нормальным. В этом смысле правильнее было бы оценивать «степень фетопатии», определяемую уровнем фетальной гиперинсулинемии, которая является причиной проблемы, а не уровень макросомии, который является лишь одним из ее проявлений. Данная теория дала старт попыткам определения уровней инсулина или С-пептида в амниотической жидкости как маркеров фетальной гиперинсулинемии.

4. Гипогликемия новорожденного

Физиологически после рождения у новорожденных от женщин с СД уровень глюкозы в крови снижается, достигая минимума через 30–90 минут. Гипогликемией новорожденных считают уровень глюкозы в крови менее 1,7 ммоль/л – у недоношенных и менее 2,2 ммоль/л – у доношенных [10]. Наиболее часто гипогликемии у новорожденных развиваются в первые сутки жизни. Различают транзиторную и персистирующую неонатальную гипогликемию.

Основной причиной неонатальной гипогликемии является гиперинсулинемия плода. Кроме того, у новорожденных от женщин с СД1 снижена продукция глюкозы печенью, а также секреция глюкагона [11]. Все это создает предпосылки для возникновения гипогликемических состояний. Гипогликемии могут развиваться через 30 минут после перевязки пуповины и персистировать в течение 48 часов после рождения или развиваться через 24 часа после рождения. Риск развития гипогликемии новорожденного возрастает, если уровень глюкозы крови у матери во время родов превышает 6,9 ммоль/л [11, 12].

5. Респираторный синдром

Респираторный дистресс-синдром (РДС) или болезнь «гиалиновых мембран» – симптомокомплекс тяжелой дыхательной недостаточности, возникающий как правило в первые часы жизни ребенка в связи со снижением содержания сурфактанта в альвеолах и развитием пневмопатий – ателектазов легких, гиалиново-мембранной болезни, отечно-геморрагического синдрома. В основном РДС наблюдается у недоношенных и незрелых новорожденных, а также у новорожденных от женщин с СД. Развитие РДС связано с незрелостью легких, угнетением синтеза лецитина и является основной причиной постнатальной смертности новорожденных от матерей с СД. Риск возникновения РДС у этих

детей в 5,6 раза выше, чем в общей популяции, особенно он повышается в случае неудовлетворительного контроля СД [1]. В последнее время теряет актуальность метод определения фосфолипидов в амниотической жидкости с целью определения зрелости легких плода. Элективная индукция перед родами становится все более неприемлемой, и вероятность получения незрелых легких значительно снизилась. Также ставится вопрос о ненужности определения соотношения лецитин / сфингомиелин у беременных с СД, и предложено считать нормальными более высокие цифры, чем полученные в здоровой популяции. Во многих исследованиях при соотношении больше 2 наблюдалось незначительное количество случаев дистресс-синдрома у плодов от женщин с СД. Sabero исследовал уровень пальмитиновой кислоты и соотношение пальмитина / стеарина у пациенток с СД и не нашел различия с контрольной группой. Исходя из данного исследования был сделан вывод, что способность пальмитиновой кислоты в определении зрелости легких одинакова как в группах женщин с СД, так и здоровой популяции.

6. Самопроизвольные аборты, преждевременные роды

У женщин с СД повышен риск самопроизвольных абортов (СА) [1]. Частота развития СА коррелирует со степенью компенсации углеводного обмена, наличием микро- и макрососудистых осложнений СД. В своем исследовании Mills J.L. и соавт. (1999 г.) показали, что частота возникновения СА на ранних сроках гестации при сравнении исходов беременностей у женщин с СД1 и здоровых сопоставима и составляет 16%. Подобные результаты были получены Jovanovic L. и соавт. в исследовании Diabetes In Early Pregnancy study (2005 г.). Частота выкидышей у женщин с СД1 была равна 12%, а у женщин без СД – 13% [3]. Интересен тот факт, что выкидыши у женщин с СД случались, когда женщина находилась в состоянии гипергликемии.

На риск возникновения СА влияет уровень HbA_{1c} и показатели препрандиальной гликемии [12].

Преждевременные роды, которые ведут к рождению недоношенного ребенка с низкой массой тела, являются одной из самых главных акушерских проблем в мире. В США преждевременные роды происходят в 10–11% беременностей, определяя более чем 75% всей перинатальной заболеваемости и смертности. Имеются противоречивые данные в отношении частоты спонтанных преждевременных родов на фоне диабета. Еще в 1970-х годах у женщин с СД было рекомендовано проведение преждевременных родов на сроке не позднее 37-й недели беременности из-за высокого риска антенатальной гибели плода. Совершенствование методик по сохранению плода до родов, а также тщательный контроль гликемии снизили риск антенатальной гибели плода, в связи с чем частота ятрогенных преждевременных родов при беременностях на фоне диабета также уменьшилась.

По данным Greene и соавт. (2003 г.), роды ранее полных 37 недель беременности наблюдались у 26,2% женщин с СД1 и у 9,7% женщин без диабета. Аналогично, по данным Rosenn и соавт. (2001 г.), до 37 недель и до 34 недель беременности рожают 30% и 9,4% женщин с СД1 и 12% и 5,3% женщин без СД соответственно. В данном исследовании улучшение контроля гликемии соответствовало более низкому риску преждевременных родов. Kovilam и соавт. (2006 г.) установили, что увеличение концентрации гликированного гемоглобина во время беременности на 1% увеличивает риск преждевременных родов на 37%. В большом проспективном исследовании Sibai и соавт. (2003 г.) под наблюдением находились 461 беременная с исходным диабетом и 2738 женщин без диабета. У беременных с СД по сравнению с группой контроля была значительно повышена частота спонтанных (16,1% против 10,5%) и вызванных (21,9% против 3,4%) преждевременных родов. Связь преждевременных родов и неадекватного контроля гликемии не имеет простого объяснения.

Этиология преждевременных родов до сих пор не установлена. Вероятно, различные патофизиологические процессы вносят независимый вклад в один механизм, такой как локальное высвобождение простагландинов из мышц матки, что и приводит к преждевременным родам. Продукция простагландинов увеличена в тромбоцитах пациентов с диабетом, однако данных, которые подтверждают усиление синтеза простагландинов в матке и амнионе при беременности на фоне диабета, пока получить не удалось. Более того, нельзя исключить возможность того, что пациенты с неадекватным контролем гликемии одновременно имеют определенные поведенческие и другие особенности, которые увеличивают риск преждевременных родов.

Стабильной компенсации углеводного обмена необходимо добиваться не позднее этапов планирования беременности, чтобы предохранить плод в период раннего эмбриогенеза от отрицательного влияния гипергликемии, и далее поддерживать адекватный контроль углеводного обмена на протяжении всей беременности. При поддержании целевых показателей гликемии у матери риск осложнений у потомства приближается к популяционному [13]. Таким образом, необходима мотивация пациенток с СД1 репродуктивного возраста на тщательное планирование беременности, обучение их в «Школе по планированию беременности».

Достижение же целевого уровня только по HbA_{1c} является недостаточным, так как он не отражает полную гликемическую картину. Уровень постпрандиальной глюкозы у матери не менее важен и, как показано, коррелирует с риском развития макросомии [14].

Компенсация СД у беременных может быть достигнута с помощью диеты, проведения частого самоконтроля и адекватной инсулинотерапии. Необходимо помнить об особенностях обмена

веществ во время беременности и своевременно проводить коррекцию инсулинотерапии, очень важно предупреждать развитие гипогликемических состояний, которые играют существенную роль в развитии фетопатий [15, 16].

Улучшить метаболический контроль (снижение постпрандиальных пиков, HbA_{1c}) без повышения риска развития гипогликемических состояний позволяет использование аналогов инсулина ультракороткого действия и применение непрерывной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулиновой помпы [17, 18, 19].

Использование инсулиновой помпы позволяет учитывать индивидуальные особенности организма, быстро корректировать изменяющиеся потребности в инсулине в разное время суток и на разных сроках беременности. При соответствующей мотивации и обучении пациенток, максимальном использовании возможностей помповой инсулинотерапии достижение и поддержание целевых показателей углеводного обмена становится реальным.

Планирование беременности у больных СД — единственный путь снижения риска развития осложнений у матери и у плода. Чтобы предохранить плод от повреждающего влияния обменных нарушений, имеющихся у матери, в период раннего эмбриогенеза, необходимо добиваться стабильной нормализации обменных процессов минимум за три-четыре месяца до планируемой беременности. Справиться с этой задачей женщинам с СД1 может перевод их на помповую инсулинотерапию и прохождение соответствующего обучения в специализированных школах. При помощи мультидисциплинарного подхода, включающего в себя специальное обучение медицинских сестер, участие диетолога и терапевта в работе диабетолога, эндокринолога и акушера-гинеколога, следует добиваться контроля гликемии.

Литература

- Дедов И.И., Балаболкин М.П., Клебанова Е. и др. Сахарный диабет: патогенез, классификация, диагностика и лечение. Пособие для врачей. — М., 2003. — С. 5–7.
- Арбатская Н.Ю. Сахарный диабет 1 типа и беременность // Фарма-тека — 2002. — №5. — С. 30–36.
- Jovanovic L., Knopp R.H., Kim H. et al. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 5. — P. 1113–7.
- Casson I.F., Clarke C.A., Howard C.V. et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study // *BMJ*. — 1997. — №15. — P. 275–8.
- Reiher H., Fuhrmann K., Noack S. et al. The in vitro insulin secretion of human fetal pancreatic slices from diabetic and non-diabetic women — a methodical study // *Exp. Clin. Endocrinol.* — 1984. — Vol. 83. — P. 110–12.
- Evers I., de Valk H., Visser G. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands // *BMJ Online First* bmj.com (published 5 April 2004).
- French Multicentric Survey of Outcome of Pregnancy in Women With Pregestational Diabetes // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 2990–93.
- Jcittler K., Horvath K., Berghold A. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // 5 Februai-y 2008 'Published online.
- Hod M., Jovanovic L., Di Renzo G.C. et al. Textbook of Diabetes and Pregnancy. — London: Martin Dunitz., 2003.
- Pediatric Endocrinology / Edited by F. Lifshitz. — 2007.
- Cowett R., Oh W., Schwartz J. Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate // *J. Clin. Invest.* — 1983. — Vol. 71. — P. 467–73.
- Jensen D.M., Damm P., Moelsted-Pedersen L. et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 2819–23.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. — М.: Универсум Паблишинг, 2003. — 456 с.
- Jovanovic L., Peterson C.M., Reed G.F. et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study — Diabetes in Early Pregnancy Study // *Am. J. Obstet. Gynec.* — 1991 — Vol. 164. — P. 103–111.
- ter Braak E.W., Evers I.M., Willem Erkelens D., Visser G.H. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2002. — №18. — P. 96–105.
- Kerssen A., de Valk H.W., Visser G.H. Do HbA_{1c} levels and the self-monitoring of blood glucose levels adequately reflect glycaemic control during pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus? // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49(1). — P. 25–8.
- Mathiesen E., Kinsley B., Amiel S.A. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetes pregnancy: randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 771–6.
- Mukhopadhyay A., Farrell T., Fraser R.B., Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials // *Am. J. Obstet. Gynec.* — 2007. — Vol. 180. — P. 447–56.
- Gimenez M., Conget I., Nicolau J. et al. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study // *Acta Diabetol.* — 2007. — Vol. 44. — P. 34–7.

Есаян Роза Михайловна

Григорян Ольга Рафаэльевна

Пекарева Елена Владимировна

аспирант отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

д.м.н., главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: iceberg1995@mail.ru

аспирант отделения психосоциальной реабилитации и обучения больных, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва