

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ I ТИПА И БЕРЕМЕННОСТЬ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Торосян К.Э., Непсо Ю.Р., Новикова В.А., Пенжоян Г.А.

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, e-mail: kristinka.torosyan@mail.ru

В 2016 года Всемирная организация здравоохранения опубликовала «Глобальный отчет по диабету», согласно которому в 2014 году в мире сахарным диабетом (СД) страдали 422 миллиона взрослого населения. Не компенсированный полностью СД во время беременности увеличивает вероятность гибели плода и развития множества осложнений. Сахарный диабет I типа от врачей всех специальностей требует совершенствования знаний о его этиопатогенезе, возможностях профилактики, диагностики и лечения. Нарушение гликемического контроля во время беременности чревато развитием осложнений различной степени выраженности и обратимости как для матери, так и для плода, а в последующем – новорожденного. В мире с регулярной частотой обновляются клинические протоколы и рекомендации по преконцепционному обследованию женщин с СД I типа, в частности по способам профилактики, своевременной диагностики и лечению возможных осложнений. В настоящей статье предложен обзор современных отечественных и зарубежных литературных источников по данному вопросу, в котором отражены различные, порой противоположные точки зрения.

Ключевые слова: сахарный диабет I типа, беременность, осложнения беременности, гликемия, компенсация сахарного диабета, преконцепционная подготовка.

TYPE 1 DIABETES AND PREGNANCY: CLINICAL PERSPECTIVE

Torosian Ch.E., Nepso J.R., Novikova V.A., Penzhoyan G.A.

Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: kristinka.torosyan@mail.ru

In 2016, the World Health Organization published the "Global Report on diabetes," according to which in 2014 the world suffered diabetes mellitus (DM) 422 million of the adult population, and not fully compensated diabetes during pregnancy increases the chance of fetal death and of the set of complications. Type 1 diabetes by physicians of all specialties to improve knowledge about its etiology and pathogenesis, prevention opportunities, diagnosis and treatment. Violation of glycemic control during pregnancy is fraught with the development of complications of varying degrees of expression, strength and reversibility, both for the mother and the fetus, and later - the newborn. In a world regularly are updated clinical protocols and guidelines for preconception screening women with type 1 diabetes, in particular, prevention methods, timely diagnosis and treatment of possible complications. This article proposes an overview of modern domestic and foreign literature on the subject, which reflects the different and sometimes opposing views.

Keywords: type 1 diabetes, pregnancy, pregnant, complications of, glycaemia, compensation of diabetes, preconception counseling.

Сахарный диабет (СД) относится к группе метаболических заболеваний, обусловленных дефектом секреции инсулина, нарушением действия инсулина или сочетанием этих факторов, что сопровождается гипергликемией. СД I типа — это инсулинозависимый СД, является аутоиммунным заболеванием, индуцированным инфекционным процессом вирусной этиологии или другими острыми или хроническими стрессорными факторами внешней среды на фоне определённой генетической предрасположенности [1]. При некоторых формах СД I типа отсутствуют убедительные доказательства аутоиммунной природы и заболевание считается идиопатическим. Также СД I типа может случиться у лиц с избыточной массой тела или ожирением [19].

Распространённость СД I и II типа среди женщин фертильного возраста в РФ составляет 0,9–2%. Прегестационный СД выявляется у 1% беременных, в 1–5% случаев развивается гестационный СД или манифестирует истинный СД [1].

Согласно «Глобальному отчету по диабету» Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2016 года [2; 16], в 2014 году в мире СД страдали 422 миллиона взрослого населения, что в ≈ 4 раза превышало аналогичные данные от 1980 года - 108 миллионов. Увеличение заболеваемости СД может быть обусловлено растущими показателями избыточного веса или ожирения, низким или средним уровнем дохода в стране. В 2012 году превышение содержания глюкозы в крови по сравнению с нормой явилось причиной 2,2 миллиона смертельных случаев, СД - 1,5 миллиона смертельных случаев. СД, независимо от типа, способен привести к инфаркту, инсульту, почечной недостаточности, ампутации ног, потере зрения и поражению нервов, повышает суммарный риск преждевременной смерти. Не компенсированный полностью СД во время беременности увеличивает вероятность гибели плода и развития множества осложнений [2; 16].

Гликемический контроль является наиболее важным фактором риска для врожденных пороков развития, перинатальной заболеваемости и перинатальной смертности у женщин с СД I и II типов [22]. Наиболее удручающи перинатальные исходы у женщин с СД I типа [21].

СД во время беременности повышает риск последующего развития ожирения или СД II типа у ребёнка [2; 16]. По данным Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологии (American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology - AACE/ACE) (2015), установлена линейная зависимость между концентрацией глюкозы в крови беременной и весом новорожденного, частотой макросомии плода и родоразрешения путем операции кесарева сечения [19]. В руководстве по СД у беременных британского Национального института здоровья и совершенствования ухода (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) подчеркивается, что, несмотря на двукратное увеличение риска рождения ребенка с признаками мальформации, прогноз исхода родов для женщин с СД и его плода неоднозначен и может быть переоценен [13]. В отчете ВОЗ (2016) также указывается, что неконтролируемый СД во время беременности может оказывать негативное воздействие на мать и плод, существенно увеличивает риск потери плода, врожденных пороков развития, мертворождения, перинатальной смертности, акушерских осложнений и материнской заболеваемости и смертности. Тем не менее не до конца изучено, какую долю осложненных родов или материнской и перинатальной смертности можно ассоциировать с гипергликемией [2; 16].

Ключевое значение в оптимизации исходов беременности и родов для матери и плода придается коррекции метаболических нарушений (ожирению), компенсации сахарного диабета любого типа, преконцепционному консультированию женщины с СД [1; 4; 6; 13; 18]. Указывается на необходимость внедрения преконцепционной подготовки женщин с СД, достижения целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), и женщинам с риском гестационного СД рекомендовано проведение орального теста на толерантность к глюкозе [1; 3; 4; 20].

Несмотря на это, частота преконцепционного консультирования не высока. Так, по данным Fernandes R.S. et al. (2012) [14], только 15,5% женщин с СД планировали беременность и готовились к ней; более того - 64% впервые обратились за консультацией в 10 недель беременности.

Отечественные эндокринологи настаивают на планировании беременности у женщины с СД, что включает: эффективную контрацепцию до завершения необходимого обследования и подготовки к беременности, обучение в «школе диабета»; информирование о вероятных рисках для матери и плода; достижение идеальной компенсации СД за 3–4 месяца до концепции (глюкоза плазмы натощак/перед едой менее 6,1 ммоль/л; глюкоза плазмы через 2 ч после еды менее 7,8 ммоль/л; HbA менее 6,0%) [4].

Согласно британским рекомендациям [13], женщинам с СД I типа, планирующим беременность, целевые значения глюкозы в капиллярной плазме крови должны быть в пределах натощак 5-7 ммоль/л и перед приёмом пищи в течение дня 4-7 ммоль/л.

До настоящего времени существуют контраргументы в диагностической значимости некоторых критериев. Так, Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», принятый в России (2012) [3], гласит, что при первом обращении беременной к врачу любой специальности на сроке до 24 недель беременности (I фаза обследования) в обязательном порядке должно быть выполнено одно из следующих исследований: определение глюкозы венозной плазмы натощак или гликированного гемоглобина (HbA1c). В клиническом практическом руководстве ААСЕ/АСЕ от 2015 года [19] указывается, что в связи с физиологическими изменениями, обусловленными беременностью, которые могут повлиять на показатели гликированного гемоглобина, A1C не должен быть использован для скрининга ГСД или диагностики.

В России женщинам с СД I типа в преконцепционном периоде рекомендовано: контроль артериального давления (АД), целевыми показателями считать не более 130/80 мм рт. ст.; при артериальной гипертензии – назначение антигипертензивной терапии (отмена ингибиторов АПФ вплоть до прекращения применения контрацепции) [4]. Однако, следуя рекомендациям Американской диабетической ассоциации (2015), необходимо во время

беременности, осложненной СД или хронической артериальной гипертензией, считать целевыми показателями систолического АД - 110–129 мм рт. ст., диастолического - 65–79 мм рт. ст. При этом низкие уровни артериального давления могут быть ассоциированы с нарушением роста плода [6]. Средние значения систолического АД менее 118 мм рт. ст. и диастолического АД — 74 мм рт. ст. не требуют назначения гипотензивной терапии [1].

До наступления беременности необходимо определение уровня ТТГ и свободного Т4, АТ к ТПО у женщин с СД I типа в связи с повышенный риск заболеваний щитовидной железы; приём фолиевой кислоты (500 мкг в сутки), иодида калия (250 мкг в сутки); лечение ретинопатии, нефропатии; отказ от курения. При уровне HbA1c более 7%, тяжелой нефропатии с уровнем креатинина сыворотки более 120 мкмоль/л, СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², уровне суточной протеинурии $\geq 3,0$ г, наличии неконтролируемой артериальной гипертензии, пролиферативной ретинопатии и макулопатии до проведения лазерной коагуляции сетчатки, острых и обострении хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (например, туберкулеза, пиелонефрита) – наступление беременности нежелательно [4].

У женщин с СД I типа преконцепционное обследование обусловлено возможными рисками развития нейро-, нефро-, ретинопатии и др. задолго до наступления беременности.

Например, вероятность развития диабетической нефропатии вне беременности настолько высока, что ААСЕ/АСЕ (2015) пациентам моложе 30 лет через 5 лет после впервые установленного диагноза СД I типа и СД II типа и пациентам старше 30 лет с впервые выявленным СД I типа рекомендуют ежегодно определять уровень плазменного креатинина, скорости клубочковой фильтрации и альбумина в моче для своевременной оценки и мониторинга стадии диабетической нефропатии, её прогрессии [19].

При наступившей беременности принципиально важно придерживаться определенных критериев норм гликемии. Так, например, в Великобритании ранее в рекомендациях NICE целевыми показателями тощаковой глюкозы считались значения между 3.5 - 5.9 ммоль/л [23], которые в 2015 году были пересмотрены и составили натощак – ниже 5.3 ммоль/л (4–5.2 ммоль/л в случае инсулинотерапии); через 1 час после приема пищи - 7.8 ммоль/л [13].

В отечественных рекомендациях при СД I типа целевые уровни гликемии следующие: уровни глюкозы плазмы должны быть натощак/перед едой/перед сном/3 ч менее 5,1 ммоль/л; через 1 час после еды менее 7,0 ммоль/л; значение HbA1c не должно превышать 6,0% [4].

В Национальном руководстве «Акушерство» (2014) критериями идеальной компенсации СД во время беременности считают: гликемия натощак 3,5–5,5 ммоль/л,

гликемия после еды 5,0–7,8 ммоль/л, гликированный гемоглобин менее 6,5%, которые должны определяться каждый триместр беременности [1].

Опасения, связанные с СД типа I во время беременности, связаны также с рисками развития гипогликемии в первом триместре беременности. Гипогликемия может обусловить внутриутробную задержку роста плода [6].

В мире регулярно обновляются клинические руководства по ведению беременности у женщин с СД различного генеза [3; 4; 7-11; 15; 20; 24; 25]. В 2015 году в России также были пересмотрены подходы к профилактике, диагностике и лечению СД и приняты «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [4]. Подчеркивалось, что беременность, развившаяся на фоне СД, сопровождается известными рисками как для здоровья матери (прогрессирование сосудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии, ишемической болезни сердца), более частым развитием гипогликемии, кетоацидоза; осложнениями беременности (преэклампсией, инфекцией, многоводием)), так и плода (высокой перинатальной смертностью, врожденными пороками развития, неонатальными осложнениями). Для ребенка, рожденного от матери с СД, риск развития СД I типа в течение последующей жизни составляет $\approx 2\%$. Заслуживает внимания и тот факт, что при СД I типа у отца данный риск для ребенка может достигать риск 6%, при наличии СД I типа у обоих родителей – 30–35% [4].

СД может привести к диабетической фетопатии (ДФ). ДФ может быть двух типов. Первый тип – гипотрофический, составляет $\approx 1/3$ от всех ДФ, является следствием ангиопатии, гиалиноза мелких сосудов плаценты и сосудов плода, вследствие чего может произойти антенатальная гибель плода, задержка внутриутробного роста плода, пороки развития. Второй тип ДФ – гипертрофический, развивается у беременных с некомпенсированной гипергликемией, при отсутствии сосудистых осложнений. Макросомия сопровождается выраженной незрелостью новорожденного. ДФ у новорожденных является причиной нарушения ранней неонатальной адаптации [5].

Согласно британским рекомендациям от 2015 года, срок родоразрешения женщин с СД типами I и II может достигать от 37 + 0 недель до 38 + 6 недель, при ГСД – может быть продлен до 40 + 6 недель при отсутствии осложнений [13]. Российские эндокринологи считают оптимальным сроком родоразрешения – 38–40 недель, оптимальным методом родоразрешения – роды через естественные родовые пути с ежечасным мониторингом гликемии, также и после родов [4]. В Национальном руководстве «Акушерство» (2015) указывается, что при любом типе СД оптимальным для плода сроком родоразрешения является 37–38 недель беременности, и предпочтение отдается программным родам через естественные родовые пути [1].

Женщины с СД требуют особых подходов после родоразрешения. Послеродовое обследование (определение уровня глюкозы крови натощак, а не выполнение ГГТ) у женщин с ГСД должно производиться также на 6-13-й неделе после родов. В более поздние сроки рекомендовано определение HbA1c [NICE, 2015]. В отличие от рекомендаций 2008 года, женщинам с СД I и II типов рекомендовано при отсутствии осложнений элективное родоразрешение с индукцией родов или кесаревым сечением при наличии показаний [13].

Российские эндокринологи предупреждают, что с первых суток послеродового периода (после рождения последа) происходит значительное снижение потребности в инсулине, что требует немедленного индивидуально подбора его доз (на 50% и более), что может соответствовать дозам, применяемым до беременности [4]. Высокая интенсивность лактации ассоциирована со снижением уровня глюкозы натощак и снижением уровня инсулина на 6-9-й неделях послеродового периода, улучшением чувствительности к инсулину. Лактация может иметь благоприятные последствия на метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину, что может уменьшить риск диабета после ГСД беременности (ERICA P. GUNDERSON, 2012; American Diabetes Association, 2015) [6; 17]. При наличии СД I типа лактация может сопровождаться гипогликемией родильницы, о чем должна быть проинформирована сама женщина, и должен осуществляться мониторинг гликемии [4].

В 1995 году Chew E.Y. и колл. [12] обратили внимание на то, что внезапный жесткий гликемический контроль может привести к ухудшению состояния ретинопатии. Беременность является доказанным фактором риска для прогрессирования ретинопатии, поэтому офтальмологическое исследование женщины с СД должно выполняться неоднократно во время беременности и в течение 1 года после родоразрешения [4].

После родоразрешения показана контрацепция не менее чем на 1,5 года [4]. Контрацепция показана сексуально активным женщинам репродуктивного возраста с СД, принимающим препараты с потенциально тератогенными рисками (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, статины и др.) [6]. Придается значительная роль образовательным мероприятиям по предотвращению нежелательной беременности при наличии СД среди подросткового и взрослого населения. Выбор контрацепции зависит от предпочтений женщины и наличия противопоказаний. Согласно пересмотренным в 2015 году рекомендациям NICE женщины с СД могут использовать оральные контрацептивы [13].

Таким образом, СД I типа требует от врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов и неонатологов постоянного повышения образования, внедрения новых методов профилактики, диагностики и лечения осложнений, обусловленных СД в сочетании с беременностью.

Список литературы

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. – М. : ГОЭТАР – Медиа, 2014. – 1200 с.
2. Глобальный доклад по диабету. Резюме. Всемирная организация здравоохранения. - 2016. – 8 с.
3. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. от имени рабочей группы. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // *Consilium Medicum*. – 2013. - № 4. - С. 5-9.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // *Сахарный диабет*. – 2015. - № 18 (1S). - С. 1-112.
5. Солодкова И.В., Мельникова Л.Н., Паршина Н.В., Петренко Ю.В. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных Клинические рекомендации (Проект). – СПб., 2016. – 17 с.
6. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy. Sec. 12. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2015* // *Diabetes Care* 2015; 38 (Suppl. 1):S77–S79.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes -- 2010. [Guideline] // *Diabetes Care*. 2010 Jan. 33 Suppl 1:S11-61.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2013. [Guideline] // *Diabetes Care*. Jan 2013. 36 Suppl 1:S11-S66.
9. Blumer I., Hadar E., Hadden D.R. et al. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov. 98(11):4227-49.
10. Brown T. Universal Diabetes Testing Recommended at First Prenatal Visit. [Guideline] // *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/813979>. Nov 7 2013. Accessed: July 10, 2016.
11. Busko M. US Task Force: Screen for Diabetes After 24 Weeks' Gestation. [Guideline] // *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/819066>. Jan 13 2014. Accessed: July 10, 2016.
12. Chew E.Y., Mills J.L., Metzger B.E. et al. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Metabolic control and progression of retinopathy: the Diabetes in Early Pregnancy Study // *Diabetes Care*. 1995; 18:631–637.
13. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline. Published: 25 February 2015. Available at nice.org.uk/guidance/ng3.
14. Fernandes R.S.1, Simoes A.F., Figueiredo A.C., Ribeiro A.R., Aleixo F.M., Aragues

S.M., Amaral N.Y. [Pregnancy outcomes in women with pre-existing diabetes]. [Article in Portuguese] // *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012 Nov;34(11):494-8.

15. Firth R., O'Halloran S. Guidelines for the Management of Pre-gestational and Gestational Diabetes Mellitus from Pre-conception to the Postnatal period. Dublin, 2010.88 p.

16. Global report on diabetes. World Health Organization. – Paris. – 2016. – 88 p. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204874/4/WHO_NMH_NVI_16.3_rus.pdf Accessed: June 18.

17. Gunderson E.P., Hedderson M.M., Chiang V. et al. Lactation Intensity and Postpartum Maternal Glucose Tolerance and Insulin Resistance in Women With Recent GDM: The SWIFT cohort // *Diabetes Care.* 2012 Jan. 35(1):50-6.

18. Hall D., Toit M. du, Mason D., Conradie M. Diabetes mellitus in pregnancy, still changing // *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa.* 2015;20:3, 108-114.

19. Handelsman Y., Bloomgarden Z.T., Grunberger G., Umpierrez G., Zimmerman R.S. AACE Task Force for Developing a Diabetes. AACE/ACE Diabetes Guidelines, *Endocr Pract.* 2015;21(Suppl 1).

20. Moyer V.A. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. [Guideline] // *Ann Intern Med.* 2014 Jan 14.

21. Murphy H.R., Steel S.A., Roland J.M. et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by Type 1 and Type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage // *Diabet Med.* 2011 Sep. 28(9):1060-7.

22. Murphy H.R., Elleri D., Allen J.M. et al. Pathophysiology of postprandial hyperglycaemia in women with type 1 diabetes during pregnancy // *Diabetologia.* 2012 Feb. 55(2):282-93.

23. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 63: Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. - London: NICE; 2008 [<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG063Guidance.pdf>].

24. Standards of medical care in diabetes-2014. [Guideline] // *Diabetes Care.* 2014 Jan. 37 Suppl 1:S14-80.

25. Tucker M.E. ADA 2014 Guidelines Offer Choices for GDM Screening. [Guideline] // *Medscape Medical News.* Dec 19 2013.