

Сахарный диабет и беременность: риски и возможности

Hannah Lewis, BA, MS, Robert Egerman, MD, Amir Kazory, MD Maryam Sattari, MD, MS

Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2018 August;85(8):619-628. Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпяк

ОСНОВНЫЕ ПУНКТЫ

- Целевым показателем для уровня гемоглобина A1c является 6,5% или ниже, если это достижимо без увеличения риска развития гипогликемии.
- Избегайте тератогенных препаратов у сексуально активных женщин детородного возраста, если только пациент не использует эффективную контрацепцию.
- Поскольку около половины беременностей являются незапланированными, важно регулярно обсуждать планирование семьи и предоставлять консультации, которые включают снижение рисков, связанных с беременностью.
- Обследование на наличие диабетических повреждений органов, особенно ретинопатии и нефропатии.

29-летняя не рожавшая женщина проходит рутинное обследование. У нее гипертония и сахарный диабет 2-го типа. Ее лекарственными препаратами являются хлорпропамид 500 мг в день, метформин 500 мг два раза в день, лизиноприл 40 мг в день, симвастатин 40 мг в день и ацетилсалициловая кислота 81 мг в день. Индекс массы тела составляет 37 кг/м², а ее артериальное давление – 130/80 мм рт. Уровень гемоглобина A1c составляет 7,8%, а уровень холестерина липопротеинов низкой плотности – 90 мг / дл. Она рассматривает возможную беременность. Что бы вы ей советовали?

ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА У БЕРЕМЕННЫХ

Сахарный диабет у беременных, как гестационный, так и предгестационный, является наиболее распространенным медицинским осложнением, связанным с беременностью [1].

- Гестационный диабет определяется как сахарный диабет, который диагностируется во время второго или третьего триместра беременности и явно не является предгестационным [2].
- Предгестационный диабет присутствует до беременности и может быть как 1-го типа, так и 2-го типа.

Большинство случаев сахарного диабета, диагностированных в течение первого триместра, отражают наличие предгестационного диабета. Этот гестационный диабет проявляется, когда инсулинорезистентность возрастает в более поздних триместрах.

Сахарный диабет 1-го типа включает аутоиммунное разрушение альфа-клеток поджелудочной железы, что приводит к дефициту инсулина и необходимости терапии инсулином. Сахарный диабет 2-го типа характеризуется резистентностью к инсулину, а не общей недостаточностью инсулина. Сахарный диабет 2-го типа, как правило, связан с сопутствующими заболеваниями, такими, как ожирение и гипертония, которые являются независимыми факторами риска для неблагоприятных перинатальных исходов [3, 4].

Гестационный диабет составляет большинство случаев сахарного диабета во время беременности. Несмотря на то что как предгестационный, так и гестационный диабет повышают риск возникновения осложнений у матери и плода, наличие предгестационного диабета связано с более значительными рисками [1].

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА МАТЬ

Беременность увеличивает риск материнской гипогликемии, особенно во время первого триместра у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, поскольку чувствительность к инсулину на ранней стадии беременности увеличивается [1]. Беременные с сахарным диабетом также могут иметь измененный контррегуляторный ответ и пониженную чувствительность к уровню гипогликемии [1]. Во время второго и начала третьего триместров повышается резистентность к инсулину, увеличивая риск гипергликемии у женщин с сахарным диабетом [1].

Гликемический контроль во время беременности обычно легче достигается у пациенток со 2-м типом сахарного диабета, чем у пациенток с 1-м типом, которым могут потребоваться гораздо более высокие дозы инсулина.

Таблица 1

Определение гипергликемии и гипогликемии у беременных

Целевые показатели
Гемоглобин A1c <6,5% (если это можно сделать безопасно)
Уровень глюкозы в плазме натощак: <95 мг/дл (5,3 ммоль/л)
Уровень глюкозы в плазме через 1 час после еды: <140 мг/дл (7,8 ммоль/л)
Гестационный диабет
Одноступенчатый подход:
Тест на толерантность к глюкозе 75 г
Уровень глюкозы в плазме натощак: >92 мг/дл (5,1 ммоль/л)
Уровень глюкозы в плазме через 1 час: >180 мг/дл (10,0 ммоль/л)
Уровень глюкозы в плазме через 2 часа: >153 мг/дл (8,5 ммоль/л)
Двухступенчатый подход:
50-граммовый тест на толерантность к глюкозе: значение >140 мг/дл (7,8 ммоль/л) через 1 час требует 3-часовой тест 100 г. Если 2 из приведенных ниже значений выше нормы, диагноз – гестационный диабет.
Уровень глюкозы в плазме натощак >95 мг/дл (5,3 ммоль/л)
Уровень глюкозы в плазме через 1 час/дл (10 ммоль/л)
Уровень глюкозы в плазме через 2 часа >155 мг/дл (8,6 ммоль/л)
Уровень глюкозы в плазме через 3 часа >140 мг/дл (7,8 ммоль/л)

Поскольку беременность по своей сути является кетогенным состоянием, женщины с сахарным диабетом 1-го типа подвергаются более высокому риску диабетического кетоацидоза, особенно во втором и третьем триместрах [1]. Имеются сообщения об эугликемическом диабетическом кетоацидозе у беременных женщин с гестационным или предгестационным диабетом [5].

Риск развития преэклампсии у диабетиков в 4 раза выше, чем у здоровых женщин [6]. Другие потенциальные осложнения, связанные с беременностью, включают инфекции, полигидрамнион, спонтанные аборт и кесарево сечение [1, 7]. Риск потери беременности аналогичен у женщин с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа (2,6% и 3,7% соответственно), но причины потери различны [8]. Хотя предшествующие диабетические осложнения, такие как ретинопатия, нефропатия и гастропарез, могут обостряться во время беременности [1], только серьезный гастропарез и прогрессирующее заболевание почек считаются относительными противопоказаниями к беременности.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ПЛОД

Фетальные осложнения сахарного диабета у матерей включают эмбриопатию (пороки развития плода) и фетопатию (чрезмерный рост, то есть рост большой для гестационного возраста, и повышенный риск гибели или дистресса плода). Гипергликемия матери связана с диабетической эмбриопатией, что приводит к возникновению серьезных врожденных дефектов в 5–25% случаев беременности и спонтанных абортов – в 15–20% [9, 10]. В 2–6 раз увеличивается риск развития врожденных пороков [6].

Наиболее распространенные врожденные пороки развития, связанные с сахарным диабетом, влияют на сердечно-сосудистую систему. Врожденные пороки сердца включают тетраду Фалло, транспозицию больших сосудов, дефекты перегородки и аномальное легочное венозное возвращение. Другие относительно распространенные дефекты поражают фетальную центральную нервную систему, позвоночник, орофациальную систему, почки, мочеполовую систему, пищеварительный тракт и скелет [11].

Риск фетопатии пропорционален степени гипергликемии у матери. Избыточный уровень глюкозы и жирных кислот у матери может приводить к гипергликемии плода и чрезмерному росту, что увеличивает потребность плода в кислороде. Уровень эритропоэтина повышается, вызывая увеличение массы эритроцитов, с последующим возникновением гипервязкости внутри плаценты и более высоким риском смерти плода.

Другие осложнения включают ограничение внутриутробного роста, недоношенность и преждевременные роды. Фетальная макросомия (масса тела при рождении >90-го перцентиля или 4 кг – приблизительно 8 фунтов 13 унций) встречается у 27–62% детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом, что в 10 раз выше, чем у пациенток без него. Это способствует дистоции плечиков (риск в 2–4 раза выше при беременности с сахарным диабетом) и кесареву сечению [6]. Младенцы, рожденные от матерей с сахарным диабетом, также имеют более высокий риск развития гипогликемии новорожденных, эритроцитоза, гипербилирубинемии, гипокальциемии, респираторной недостаточности, кардиомиопатии и смерти, а также повышенный риск развития сахарного диабета, ожирения и других неблагоприятных кардиометаболических синдромов в будущем [11].

КОНТРОЛЬ ЗА УРОВНЕМ ГЛЮКОЗЫ ПЕРЕД БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Гипергликемия (табл. 1 [12, 13]) в период зачатия или во время беременности считается единственным наиболее важным фактором, определяющим неблагоприятные исходы

у женщин с сахарным диабетом [14]. Таким образом, гликемический контроль имеет решающее значение. Следует стремиться достичь уровня, максимально близкого к нормальному, избегая при этом гипогликемии. Уровень гемоглобина A1c меньше 6,5% снижает риск развития врожденных аномалий, особенно анэнцефалии, микроцефалии, врожденных болезней сердца и каудальной регрессии [1].

Почти половина беременностей в общей популяции являются незапланированными [15], поэтому предварительная оценка сахарного диабета должна быть частью повседневной медицинской помощи для всех женщин репродуктивного возраста. Поскольку большинство органогенеза происходит в течение первых 5–8 недель после оплодотворения – потенциально до того, как женщина осознает, что она беременна, – для улучшения исхода беременности необходимо достижение оптимального гликемического контроля до момента зачатия [1].

КАЖДЫЙ ВИЗИТ – ВОЗМОЖНОСТЬ

Каждый медицинский визит женщины с сахарным диабетом в репродуктивном возрасте – это возможность для консультирования по поводу беременности. Темы, которые необходимо обсудить, включают риски наступления незапланированной беременности и недостаточного метаболического контроля, а также преимущества соответствующего планирования беременности и лечения сахарного диабета для здоровья матери и ребенка.

Направление к зарегистрированному диетологу для индивидуального консультирования по вопросам правильного питания, особенно во время беременности, было связано с улучшением исходов беременностей [16]. Пациенток с сахарным диабетом и с высоким риском осложнений беременности следует направлять в клинику, которая специализируется на беременностях с высоким риском.

Практикующие врачи также должны подчеркнуть важность регулярных упражнений и поощрять пациентов поддерживать или достигать оптимально здоровой массы тела до зачатия. В идеале должен быть достигнут нормальный индекс массы тела. Однако это не всегда возможно.

У женщины, планирующих беременность или не находящихся на эффективной контрацепции, лекарства, которые принимает пациентка, должны быть рассмотрены со стороны потенциальной тератогенности. При необходимости обсудите альтернативные лекарства или переключитесь на более безопасные. Однако эти изменения не должны прерывать лечение сахарного диабета.

Кроме того, убедитесь, что пациентка прошла профилактические мероприятия, связанные с возрастом и болезнями (например, иммунизация, обследование на заболевания, передаваемые половым путем, и злокачественные опухоли). Также важны консультирование в отношении употребления табака, алкоголя и наркотиков. Как и при любом профилактическом консультировании, пациентке (и ее партнеру, если это возможно) следует посоветовать избегать поездок в районы, где вирус Зика является эндемическим, и информировать о доступности генетического скрининга на инфицированность им через своего провайдера акушерских услуг.

Во время каждого посещения следует оценивать гликемический контроль с корректировкой, необходимой для поддержания или достижения оптимального уровня гликемии (таблица 2), чтобы предотвратить прогрессирование сахарного диабета и улучшить акушерские и неонатальные исходы.

Наконец, беременным с сахарным диабетом полезно пройти обследование на диабетические осложнения, включая гипертонию, ретинопатию, сердечно-сосудистые заболевания, невропатию и нефропатию.

Целевые уровни глюкозы у беременных с сахарным диабетом

Анализ	Целевой показатель
Уровень глюкозы в плазме натощак	<95 мг / дл (5,3 ммоль/л)
Уровень глюкозы в плазме через 1 час после еды	<140 мг / дл (7,8 ммоль/л)
Уровень глюкозы в плазме через 2 часа после еды	<120 мг / дл (6,7 ммоль/л)
Гемоглобин A1c	6–6,5%
	<6% ^a
	<7% ^b

Примечания:^a – если это может быть достигнуто без значимой гипогликемии; ^b – при необходимости, для предотвращения гипогликемии.

ОЦЕНКА РИСКОВ

Артериальное давление

Хроническая (ранее существовавшая) гипертония определяется как систолическое давление 140 мм рт. ст. или выше и диастолическое давление 90 мм рт. ст. или выше и диагностирована до беременности или присутствовала до 20-й недели беременности [3]. Хроническая гипертония наблюдается у 5% беременных и связана с повышенным риском преждевременных родов, наложенной преэклампсией, низкой массой тела при рождении и перинатальной смертностью [3].

Женщинам в репродуктивном возрасте с сахарным диабетом и высоким артериальным давлением полезно изменить образ жизни и поведения [17]. Если необходима лекарственная терапия, следует использовать антигипертензивные препараты, которые безопасны для плода. Лечение легкой или умеренной гипертонии во время беременности снижает риск развития тяжелой гипертонии, но может и не улучшить акушерские исходы.

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия может значительно прогрессировать во время беременности: риск прогрессирования вдвое больше, чем в небеременном состоянии [18]. Женщины с сахарным диабетом, которые планируют беременность, должны пройти всестороннее обследование зрения перед зачатием, и любая выявленная активная пролиферативная ретинопатия должна лечиться. Этим пациентам может потребоваться офтальмологический мониторинг и лечение во время беременности. (Примечание: лазерная фотокоагуляция не противопоказана во время беременности.)

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистая физиология резко меняется во время беременности. Сердечно-сосудистые заболевания, особенно при наложении сахарного диабета, могут увеличить риск материнской смерти. Таким образом, важна оценка сердечно-сосудистых факторов риска, а также целостности сердечно-сосудистой системы до зачатия. Проводите аускультацию артериальных шумов и оценивайте периферический пульс. Следует рассмотреть возможность получения электрокардиограммы у женщин с сахарным диабетом старше 35 лет или у которых есть подозрение на сердечно-сосудистые заболевания [16].

Неврологические расстройства

Периферическая нейропатия, наиболее распространенное неврологическое осложнение сахарного диабета, связана с травмой и инфекцией [19].

Автономная нейропатия связана со сниженной сердечной реактивностью и ортостатической гипотензией [19].

Диабетический гастропарез сам по себе может вызывать серьезные осложнения во время беременности, включая экстремальную гипогликемию и гипергликемию, повышенный риск диабетического кетоацидоза, потерю массы тела, недоедание, частые госпитализации и повышенную потребность в парентеральном питании [20].

Хотя диабетическая нейропатия существенно не прогрессирует во время беременности, женщин с гастропарезом следует проконсультировать о существенных рисках, связанных с беременностью. Обследование на нейропатии должно быть частью всех обследований диабетических больных.

Почечные расстройства

Беременность у женщин с сахарным диабетом и ранее существовавшей почечной дисфункцией увеличивает риск прогрессирования диабетической болезни почек [21]. Существующая почечная дисфункция также увеличивает риск осложнений, связанных с беременностью, таких, как мертворождение, задержка внутриутробного роста, гестационная гипертония, преэклампсия и преждевременные роды [19, 21, 22]. Кроме того, риск осложнений беременности напрямую коррелирует с серьезностью почечной дисфункции [22].

Психические расстройства

Эмоциональное здоровье важно для оптимального лечения сахарного диабета. Важно понимать воздействие эмоций на сахарный диабет у беременных и провести рутинный скрининг на депрессию, тревожность, стресс и расстройства пищевого поведения [16].

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гемоглобин A1c. Общий консенсус заключается в достижении наименьшего уровня гемоглобина A1c, который не увеличивает риск гипогликемии. Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендует женщинам снизить уровень гемоглобина A1c до уровня ниже 6,5% перед попыткой забеременеть [1].

Исследования щитовидной железы. Аутоиммунная болезнь щитовидной железы является наиболее распространенным аутоиммунным расстройством, связанным с сахарным диабетом, и диагностируется у 35–40% женщин с сахарным диабетом 1-го типа [23]. Рекомендации – проверить уровень тиреотропного гормона и уровней антител к тиреопероксидазе щитовидной железы до зачатия или на раннем сроке беременности у всех женщин с сахарным диабетом [1, 24]. Подтвержденный гипотиреоз следует лечить до зачатия, учитывая, что раннее развитие мозга плода зависит от материнского тироксина.

Исследования почечной функции. Предварительная оценка почечной функции важна для консультирования и стратификации риска. Эта оценка должна включать уровень креатинина в сыворотке крови, оценку скорости клубочковой фильтрации и экскрецию альбумина в моче [21].

Целиакия. Поскольку женщины с сахарным диабетом 1-го типа более восприимчивы к аутоиммунным заболеваниям, они должны пройти скрининг на целиакию до зачатия с тестированием на антитела к иммуноглобулину A (IgA) и тканевой

трансглутаминазы с или без IgA-эндомизимальных антител [16, 25, 26]. По оценкам, 6% пациенток с сахарным диабетом 1-го типа имеют целиакию против 1% от общей популяции [25]. Целиакия в 2–3 раза чаще встречается у женщин, а люди с сахарным диабетом 1-го типа без симптомов заболевания подвергаются повышенному риску развития целиакии [26].

Наличие сахарного диабета 1-го типа и целиакии, скорее всего, связано с совпадением в человеческих лейкоцитарных антигенах заболеваний. Между сахарным диабетом 2-го типа и целиакией нет установленной связи [25].

Недиагностированная целиакия увеличивает риск развития акушерских осложнений у женщин, таких, как преждевременные роды, низкая масса тела при рождении и мертворождение [26]. Наиболее вероятным объяснением этих побочных эффектов является неусвояемость питательных веществ, характерная для целиакии. Соблюдение диеты без глютена до и во время беременности может снизить риск преждевременных родов на целых 20% [26].

Уровень витамина В₁₂: целиакия мешает поглощению витамин-В₁₂-внутреннего фактора в подвздошной кишке, что может привести к дефициту витамина В₁₂. Таким образом, исходные уровни витамина В₁₂ у женщин с целиакией следует проверять до зачатия. Уровни также должны быть проверены у женщин, принимающих метформин, что также снижает абсорбцию витамина В₁₂. Следует отметить, что повышенный уровень фолиевой кислоты из-за приема добавок может потенциально маскировать дефицит витамина В₁₂.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Более двух третей всех беременных принимают лекарства во время беременности [27], но нормальные физиологические изменения во время беременности могут создавать препятствия для правильного их дозирования. К ним относятся изменения в метаболизме препаратов, которые могут увеличить или уменьшить фармакологический эффект. В течение первого триместра тошнота и рвота могут препятствовать усвоению пероральных препаратов. Кроме того, во время беременности среда в желудке становится более щелочной из-за снижения производства желудочной кислоты и увеличения секреции слизистой оболочки желудка [27]. В таблице 3 перечислены препараты, обычно принимаемые во время беременности, и их влияние на беременность [9, 16, 18].

Противодиабетические препараты

Инсулин является фармакотерапией первой линии для беременных с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа или гестационным диабетом. Инсулин не проникает в плаценту в измеримой степени, и большинство препаратов инсулина классифицируются как категория В [1]. Это означает, что риск для плода не выявлен.

Доза инсулина во время беременности не является статичной. Начиная с середины беременности, потребность в инсулине увеличивается [28, 29], но с 32-й недели потребность может уменьшиться. Эти изменения требуют от врачей внимательно следить за уровнем глюкозы в крови во время беременности.

Как базально-болюсные инъекции, так и непрерывная подкожная инфузия являются разумными вариантами во время беременности [30]. Тем не менее, потребность в нескольких и потенциально болезненных инъекциях инсулина ежедневно может привести к не соблюдению их своевременности. Это неудобство привело к исследованиям с использованием пероральных гипогликемических препаратов вместо инсулина для пациентов с гестационным диабетом и сахарным диабетом 2-го типа.

Метформин представляет собой оральный бигуанид, который снижает печеночный глюконеогенез и абсорбцию глюкозы в кишечнике при увеличении периферического использования и поглощения глюкозы. Метформин не подвергает пациента риску гипогликемии, потому что механизм его действия не связан с увеличением производства инсулина [7].

Метформин проникает через плаценту, в результате чего его уровень в пуповинной крови выше, чем в материнской. Тем не менее, исследования подтверждают эффективность и кратковременную безопасность использования метформина во время беременности, осложненной сахарным диабетом 2-го типа или гестационным диабетом [7, 31]. Более того, метформин был связан с более низким риском развития гипогликемии новорожденных и внутриутробным увеличением массы, чем инсулин [32]. Однако этот препарат следует использовать с осторожностью, поскольку долговременные данные о его эффектах еще недоступны, и это может немного увеличить риск преждевременных родов.

Глибенкламид – это еще один пероральный гипогликемический препарат, который используется во время беременности. Эта сульфонилмочевина второго поколения усиливает высвобождение инсулина из поджелудочной железы путем связывания рецепторов АТФ-кальциевых каналов с бета-ацетамидей. По сравнению с другими сульфонилмочевинными препаратами глибенкламида имеет самую низкую скорость передачи от матери к плоду, при этом концентрация в плазме пуповины составляет 70% от материнского уровня [33]. Хотя в некоторых исследованиях подтверждается эффективность и кратковременная безопасность лечения глибенкламидом при гестационном диабете [34], недавние исследования связывают использование глибенкламида во время беременности с более высокой частотой неонатальной гипогликемии, неонатального респираторного дистресс-синдрома, макросомии и случаев помещения новорожденных в отделение интенсивной терапии, чем при использовании инсулина и метформина [1, 35].

Пациенты, получающие пероральные средства, должны быть проинформированы о том, что эти препараты проникают через плаценту и что, хотя никаких отрицательных эффектов на плод не было зарегистрировано, отсутствуют долгосрочные данные о безопасности их приема. Кроме того, пероральные агенты неэффективны при сахарном диабете 1-го типа и могут быть недостаточными для преодоления резистентности к инсулину при сахарном диабете 2-го типа.

Антигипертензивные препараты

Все антигипертензивные препараты проникают через плаценту, но некоторые из них имеют приемлемый профиль безопасности при беременности, включая метилдопу, лабеталол, клонидин, празозин и нифедипин. Гидралазин и лабеталол являются короткодействующими, входят в состав внутривенных препаратов и могут использоваться для срочного контроля артериального давления во время беременности. Дилтиазем может использоваться для контроля сердечного ритма во время беременности, и было установлено, что он снижает артериальное давление и протеинурию у беременных с базовым заболеванием почек [36, 37]. ADA не рекомендует постоянного использования диуретиков во время беременности из-за потенциальных сокращений объема материнской плазмы и маточно-плацентарной перфузии (1).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокаторы рецепторов ангиотензина II (ARB) и прямые ингибиторы ренина противопоказаны во время беременности из-за риска возникновения пороков развития плода, особенно в почечной системе [21, 38]. Несмотря на то что есть данные, позволяющие подвергнуть сомнению связь

между приемом препаратов в первом триместре и фетотоксичностью [39], мы избегаем этих препаратов во время беременности и переключаемся на другие препараты у женщин, планирующих беременность.

Другие препараты

Статины противопоказаны во время беременности, потому что они влияют на развитие нервной системы плода [21]. Хотя предварительные данные небольшого исследования не выявили рисков опасности, связанных с использованием правастатина после 12 недель беременности [40], мы рекомендуем прекратить прием статинов женщинам, планиующим беременность.

Целевая группа по профилактическим услугам США [41] рекомендует использовать ацетилсалициловую кислоту в низкой дозе (81 мг/сут) после 12 недель беременности у женщин с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, а также у пациенток с почечной недостаточностью или хронической гипертензией, чтобы предотвратить преэклампсию. Следует отметить, что во время беременности более высокие дозы следует использовать с осторожностью, поскольку сообщалось об аномалиях плода, таких, как нарушение сосудистой системы плода (брыжеечные сосуды), гастрошизис и мелкая кишечная атрезия [16].

Добавка фолиевой кислоты (0,6–4 мг/сут) рекомендуется женщинам с целиакией для предотвращения возникновения дефектов нервной трубки у потомства, а Целевая группа профилактических служб США рекомендует ежедневно принимать 0,4 мг фолиевой кислоты всем женщинам детородного возраста или планиующим беременность [42–44]. Для пациентов с сахарным диабетом [13] были предложены более высокие дозы в пределах от 0,6 до 5 мг/сут, и мы рекомендуем, по крайней мере, 1 мг для этой группы на основании данных, свидетельствующих, что более высокие дозы дополнительно снижают риск возникновения дефектов нервной трубки [43].

ВЛИЯНИЕ НА ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Материнский сахарный диабет, инсулинотерапия и пероральные гипогликемические средства не являются противопоказаниями к грудному вскармливанию. Целевая группа по профилактическим услугам США рекомендует врачам первичной медико-санитарной помощи действовать в целях поощрения и поддержки грудного вскармливания [45]. Грудное вскармливание рекомендуется на основе различных краткосрочных и долгосрочных преимуществ для здоровья как для грудных детей, так и для кормящих матерей. Грудное вскармливание снижает потребность женщин в инсулине и повышает риск гипогликемии, особенно у пациенток с инсулинозависимым сахарным диабетом 1-го типа [1].

Кроме того, чувствительность к инсулину увеличивается сразу же после выделения плаценты [1]. Поэтому разумно скорректировать дозы инсулина после родов, особенно когда пациентка кормит грудью, или предлагать пищу с высоким содержанием углеводов перед кормлением [9, 29].

Список антигипертензивных препаратов, считающихся безопасными для использования во время лактации, включает каптоприл, эналаприл, квинаприл, лобеталол, пропранолол, нифедипин и гидралазин [21, 46]. Метилдопа не противопоказана, однако вызывает усталость и ухудшает послеродовую депрессию. Этот препарат не должен использоваться в качестве терапии первой линии. Диуретики и ARB не рекомендуются во время лактации [21]. Как метформин, так и глибенкламид проникают в грудное молоко в небольших количествах, так что они не противопоказаны во время грудного вскармливания [16]. База данных Lactmed (www.toxnet.nlm.nih.gov) содержит информацию о препаратах и грудном вскармливании.

О КОНТРАЦЕПТИВАХ

ADA рекомендует контрацепцию для женщин с сахарным диабетом, потому что, как и у женщин без него, риски незапланированной беременности превосходят риски контрацепции [1].

Мы рекомендуем использовать комбинированные пероральные контрацептивы для нормотензивных женщин в возрасте до 35 лет с сахарным диабетом, но без сопутствующих микрососудистых заболеваний. Для женщин старше 35 лет или для лиц с микрососудистым заболеванием дополнительные варианты включают внутриматочные спирали или прогестагеновые имплантаты. Мы предпочитаем не использовать инъекционный раствор медроксипрогестерона ацетата из-за его побочных эффектов: резистентности к инсулину и увеличения массы тела [47].

ОБСУЖДЕНИЕ СЛУЧАЯ: СЛЕДУЮЩИЕ ШАГИ

Интерес нашей пациентки к планированию семьи дает возможность дать образец консультации по этому поводу. Мы рекомендуем пренатальный прием фолиевой кислоты, диету и регулярные упражнения для снижения массы тела, а также скрининговые тесты, включая комплексную метаболическую панель, гемоглобин A1c, тиреотропный гормон и расширенное обследование глаз. Мы должны убедиться в том, что были выполнены все актуальные профилактические мероприятия в отношении состояния здоровья (например, иммунизация, скрининг на болезни, передаваемые половым путем), и рассматриваем принимаемые ею лекарства на предмет потенциальных тератогенных эффектов. Она отрицает использование наркотиков. Кроме того, у нее нет планов на дальние поездки.

Наше консультирование включает обсуждение рисков беременности, связанных с предгестационным диабетом и субоптимальным гликемическим контролем. Мы призываем ее использовать эффективную контрацепцию до тех пор, пока она не будет «с медицинской точки зрения подготовлена» для беременности, то есть до тех пор, пока ее гемоглобин A1c не станет ниже 6,5% и она не достигнет оптимальной для нее массы тела. Если это возможно, следует попытаться снизить массу тела (на 7% или около того) путем изменения образа жизни, и если ее гемоглобин A1c останется повышенным, рекомендуется увеличить дозу инсулина.

Беременные пациентки или пациентки, планирующие беременность, обычно достаточно мотивированы, чтобы модифицировать свое поведение, делая это время подходящим для изменения образа жизни. Многие пациентки пользуются индивидуальным консультированием зарегистрированного диетолога, чтобы достичь рекомендуемой массы тела и гликемических показателей.

Физическое обследование этой пациентки включает скрининг на микро- и макрососудистые осложнения сахарного диабета, с отрицательными результатами теста. Пациенток с активной пролиферативной ретинопатией следует направить к офтальмологу для обследования и лечения. Мы изучили принимаемые ею препараты на потенциальные тератогенные эффекты и приостанавливаем прием ингибитора АПФ (лизиноприл) и статина (симвастатин). Мы переведем ее с сульфонилмочевины первого поколения (хлорпропамид) на глибурид, сульфонилмочевину второго поколения. Сульфонилмочевины второго поколения считаются более «благоприятными для плода», потому что сульфонилмочевины первого поколения легче проникают через плаценту и могут вызывать гиперинсулинемию плода, приводя к макросомии и гипогликемии новорожденных [7].

Лечение сахарного диабета во время беременности опирается на использование инсулина, учитывая отсутствие информации о долгосрочных результатах при приеме пероральных средств. Если необходим инсулин, лучше начинать

Препараты, сахарный диабет и беременность

Препарат	Категория при беременности	Лактация	Влияние на плод
<i>Инсулин</i>			
<i>Insulin lispro</i>	B	Безопасно	Маловероятно
<i>Insulin aspart</i>	B	Безопасно	Маловероятно
<i>Insulin glulisine</i>	C	Вероятно безопасно	Маловероятно
Обычный	B	Безопасно	Маловероятно
<i>Neutral protamine Hagedorn</i>	B	Безопасно	Маловероятно
<i>Insulin detemir</i>	B	Безопасно	Маловероятно
<i>Insulin glargine</i>	C	Вероятно безопасно	Маловероятно
<i>Оральные антигликемические препараты</i>			
Метформин	B	Не безопасно, но не запрещено	Проникает через плаценту
Сульфонилмочевина второго поколения: глибенкламид	B	Не безопасно, но не запрещено	Проникает через плаценту
Сульфонилмочевины первого поколения	Не рекомендуются		
<i>Антигипертензивные</i>			
<i>Labetalol</i>	C	Вероятно безопасно	Проникает через плаценту, приемлемый уровень безопасности
<i>Nifedipine (long-acting)</i>	C	Вероятно безопасно	Проникает через плаценту, приемлемый уровень безопасности
<i>Methyldopa</i>	B	Вероятно безопасно	Проникает через плаценту, приемлемый уровень безопасности
<i>Diltiazem</i>	C	Вероятно безопасно	Проникает через плаценту
<i>Hydralazine</i>	C	Вероятно безопасно	Проникает через плаценту
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Не рекомендуются		
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Не рекомендуются		
<i>Другие</i>			
Ацетилсалициловая кислота в низкой дозе	Не классифицируется		
Статины	X		
Фолиевая кислота	A		

его использование до того, как пациентка забеременеет, а затем прекратить прием других лекарств от сахарного диабета. Мы не будем вносить никаких изменений в прием назначенных ей ацетилсалициловой кислоты или метформина.

Обучение пациентки и ее семьи профилактике, распознаванию и лечению гипогликемии важно для предотвращения повышенного риска развития гипогликемии и ее лечения при инсулиновой терапии и на ранних сроках беременности [1]. Следует уделить внимание использованию кетоновых поло-

сок, а также обучению профилактике и выявлению диабетического кетоацидоза [1]. Если пациентка забеременеет, пренатальную помощь следует начинать как можно раньше, чтобы обеспечить адекватное планирование лечения ее болезни и наблюдение за плодом. Из-за сложности лечения инсулином во время беременности ADA рекомендует обратиться, если это возможно, в центр, предлагающий лечение на основе команды, включая акушера, специализирующегося на беременности с высоким риском, эндокринолога и диетолога [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- American Diabetes Association. 13. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018; 41(suppl 1):S137–S143. doi:10.2337/dc18-S013.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(suppl 1):S13–S27. doi:10.2337/dc18-S002.
- Lawler J, Osman M, Shelton JA, Yeh J. Population-based analysis of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26(1):67–76. doi:10.1080/10641950601147945.
- Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev* 2015; 16(8):621–638. doi:10.1111/obr.12288.
- Garrison EA, Jagasia S. Inpatient management of women with gestational and pregestational diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep* 2014; 14(2):457. doi:10.1007/s11892-013-0457-x.
- Ballas J, Moore TR, Ramos GA. Management of diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep* 2012; 12(1):33–42. doi:10.1007/s11892-011-0249-0.
- Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF. Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. *Se-min Perinatol* 2014; 38(8):508–515. doi:10.1053/j.semperi.2014.08.012.
- Cundy T, Gamble G, Neale L et al. Differing causes of pregnancy loss in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(10):2603–2607. doi:10.2337/dc07-0555.
- Castorino K, Jovanovic L. Pregnancy and diabetes management: advances and controversies. *Clin Chem* 2011; 57(2):221–230. doi:10.1373/clinchem.2010.155382.

10. Hammouda SA, Hakeem R. Role of HbA1c in predicting risk for congenital malformations. *Prim Care Diabetes* 2015; 9(6):458–464. doi:10.1016/j.pcd.2015.01.004.
11. Chen CP. Congenital malformations associated with maternal diabetes. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2005; 44(1):1–7. doi:10.1016/S1028-4559(09)60099-1.
12. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33(3):676–682. doi:10.2337/dc09-1848.
13. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36(5):1384–1395. doi:10.2337/dc12-2480.
14. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358(19):1991–2002. doi:10.1056/NEJMoa0707943.
15. Finer LB, Zolna MR. Shifts in intended and unintended pregnancies in the United States, 2001–2008. *Am J Public Health* 2014; 104(suppl 1):S43–S48. doi:10.2105/AJPH.2013.301416.
16. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008; 31(5):1060–1079. doi:10.2337/dc08-9020.
17. Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, Webb AJ, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Impact of antihypertensive treatment on maternal and perinatal outcomes in pregnancy complicated by chronic hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(5). pii:e005526. doi:10.1161/JAHA.117.005526.
18. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995; 18(5):631–637. PMID:8586000.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2016. *Diabetes Care* 2016; 39 (suppl 1):S1–S109.
20. Hawthorne G. Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25(1):77–90. doi:10.1016/j.bpobgyn.2010.10.015.
21. Ringholm L, Damm JA, Vestgaard M, Damm P, Mathiesen ER. Diabetic nephropathy in women with preexisting diabetes: from pregnancy planning to breastfeeding. *Curr Diab Rep* 2016; 16(2):12. doi:10.1007/s11892-015-0705-3.
22. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(11):1964–1978. doi:10.2215/CJN.09250914.
23. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, et al. Thyroid (dys) function in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003; 26(4):1181–1185. PMID:12663594.
24. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27(3):315–389. doi:10.1089/thy.2016.0457.
25. Akirov A, Pinhas-Hamiel O. Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *World J Diabetes* 2015; 6(5):707–714. doi:10.4239/wjcd.v6.i5.707.
26. Saccone G, Berghella V, Sarno L, et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(2):225–234. doi:10.1016/j.ajog.2015.09.080.
27. Feghali M, Venkataraman R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol* 2015; 39(7):512–519. doi:10.1053/j.semper.2015.08.003.
28. de Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25(1):65–76. doi:10.1016/j.bpobgyn.2010.10.002.
29. Morello CM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin analogs in special populations with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen Med* 2011; 4:827–835. doi:10.2147/IJGM.S26889.
30. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (6):CD005542. doi:10.1002/14651858.CD005542.pub2.
31. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006; 28(1):67–72. PMID:16418696.
32. Balsells M, Garcia-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h102. doi:10.1136/bmj.h102.
33. Hebert MF, Ma X, Naraharsetti SB, et al. Obstetric-Fetal Pharmacology Research Unit Network. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85(6):607–614. doi:10.1038/clpt.2009.5.
34. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343(16):1134–1138. doi:10.1056/NEJM200010193431601.
35. Camelo Castillo W, Boggess K, Stürmer T, Brookhart MA, Benjamin DK Jr, Jonsson Funk M. Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide vs insulin in women with gestational diabetes. *JAMA Pediatr* 2015; 169:452–458. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.74.
36. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol* 2003; 88(2):129–133. PMID:12714190.
37. Khandelwal M, Kumanova M, Gaughan JP, Reece EA. Role of diltiazem in pregnant women with chronic renal disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12(6):408–412. doi:10.1080/jmf.12.6.408.412.
38. Magee LA, Abalos E, von Dadelzen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S; CHIPS Study Group. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72(3):394–401. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04002.x.
39. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354(23):2443–2451. doi:10.1056/NEJMoa055202.
40. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(6):720.e1–720.e17. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.038.
41. LeFevre ML; USP Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: USP Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161(11):819–826. doi:10.7326/M14-1884.
42. Curry SJ, Grossman DC, Whitlock EP, Cantu A. Behavioral counseling research and evidence-based practice recommendations: US Preventive Services Task Force perspectives. *Ann Intern Med* 2014; 160(6):407–413. doi:10.7326/M13-2128.
43. Wald N, Law M, Morris J, Wald D. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001; 358(9298):2069–2073. PMID:11755633.
44. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2017; 317(2):183–189. doi:10.1001/jama.2016.19438.
45. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Primary care interventions to support breastfeeding: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2016; 316(16):1688–1693. doi:10.1001/jama.2016.14697.
46. Newton ER, Hale TW. Drugs in breastmilk. *Clin Obstet Gynecol* 2015; 58(4):868–884. doi:10.1097/GRF.000000000000142.
47. Xiang AH, Kawakubo M, Kjos SL, Buchanan TA. Long-acting injectable progestin contraception and risk of type 2 diabetes in Latino women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29(3):613–617. PMID:16505515.