



Осложнения беременности у женщин с сахарным диабетом и возможности их коррекции

Гурьева В.М. • Бурумкулова Ф.Ф. • Будыкина Т.С. • Морохотова Л.С. • Буйвало Т.А.

Гурьева Вера Маратовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского физиологического отделения¹

✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 623 00 97.
E-mail: helgin99@gmail.com

Бурумкулова Фатима Фархадовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. терапевтической группы¹

Будыкина Татьяна Сергеевна – д-р мед. наук, руководитель клинико-диагностической лаборатории¹

Морохотова Людмила Семеновна – аспирант акушерского физиологического отделения¹

Буйвало Татьяна Анатольевна – врач²

Нарушения репродуктивной функции у женщин с прегестационным сахарным диабетом ведут не только к снижению фертильности, но и к осложненному течению беременности и ее плохим исходам для матери и плода. У пациенток с прегестационным сахарным диабетом чаще, чем в популяции, отмечаются задержка овуляции, дисфункция яичников и бесплодие, а при развитии диабета до пубертата – позднее менархе и ранняя менопауза. Причиной выступают нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы и недостаточность яичников, проявляющаяся значительным снижением уровня прогестерона. При сахарном диабете в прекоцепционный период велика вероятность нарушений менструального цикла, бесплодия, при наступлении беременности – ее осложненного течения (пороки развития, невынашивание, фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия). Риск развития этих патологических состояний увеличивается при наличии поздних осложнений и декомпенсации сахарного диабета. Дети от матерей с сахарным диабетом, помимо фетопатии и фетоплацентарной недостаточности, длительно страдают от патологий

центральной нервной системы, которые могут привести к нарушениям социальной адаптации.

При развернутой клинической картине преэклампсии и декомпенсированной фетоплацентарной недостаточности эффективные методы лечения отсутствуют, что вынуждает проводить прерывание беременности в интересах матери или плода. В этой связи у женщин с прегестационным диабетом представляется целесообразным проведение профилактических мероприятий, в том числе направленных на основные звенья патогенеза ряда акушерских осложнений. В частности, женщинам с сахарным диабетом для коррекции осложнений беременности на этапе ее планирования и в период гестации показано назначение активных форм фолиевой кислоты и нормализация баланса эйкозаноидов в виде перорального приема полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3.

Ключевые слова: фертильность, прегестационный сахарный диабет, беременность, исход беременности, новорожденный от матери с сахарным диабетом.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

² МБУЗ «Наро-Фоминская районная больница № 1»; 143300, Московская область, Наро-Фоминский район, г. Наро-Фоминск, ул. Новикова, 34, Российская Федерация



Вопросы фертильного здоровья при хронических заболеваниях весьма актуальны для современной медицины, поскольку нарушения репродуктивной функции ведут к снижению фертильности, осложненному течению беременности и плохим ее исходам как для матери, так и для плода.

Сахарный диабет, одно из самых распространенных и опасных хронических заболеваний, сопровождается значительными нарушениями метаболизма и развитием системных сосудистых осложнений. У пациенток с сахарным диабетом отмечается задержка овуляции и большая частота нарушений менструального цикла, а при развитии заболевания до пубертата – позднее менархе и ранняя менопауза. В ретроспективных исследованиях установлено, что около 20% женщин репродуктивного возраста, больных сахарным диабетом, не способны к самостоятельному зачатию. Бесплодие ассоциируется с более ранним началом сахарного диабета и высокой суточной дозой инсулина [1, 2, 3].

Среди причин снижения фертильности у женщин с сахарным диабетом можно назвать нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы: снижение выброса лютеинизирующего гормона в ответ на гонадотропин-рилизинг-гормон, снижение базальных концентраций лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, снижение концентрации тиреотропного гормона, что приводит к уменьшению выработки тироксина и нарушению синтеза или выброса пролактина, и др. Кроме того, при сахарном диабете нарушаются инсулинзависимые процессы в клетках яичников вследствие снижения влияния гонадотропинов на яичники. Установлено, что в зернистых клетках, взятых у женщин с сахарным диабетом, значительно снижен уровень синтеза прогестерона при стимуляции инсулином даже при условии хорошей компенсации заболевания [3].

Женщины с сахарным диабетом, существовавшим до беременности, имеют повышенный риск возникновения у плода врожденных пороков развития (ВПР), который составляет 4,2–9,4%, что в несколько раз выше, чем в основной популяции [1, 4]. При сахарном диабете 2-го типа (СД 2 типа) риск развития ВПР выше, чем при сахарном диабете 1-го типа (СД 1 типа) [5]. По данным ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (ГБУЗ МО МОНИИАГ), частота ВПР при СД 2 типа составляет 9,7% (дефект межжелудочковой перегородки, сочетание этого

порока с тазовой дистопией почки, мультикистозом почки и синдромом Дауна, а также атрезия ануса, пиелоктазия и гемангиома поясничной области). Одной из причин высокого риска ВПР служит гипергликемия до зачатия и в ранние сроки беременности. В нескольких исследованиях была показана связь между ВПР и плохим контролем гликемии у женщин с сахарным диабетом: более высокая концентрация гликированного гемоглобина в течение I триместра беременности определяла повышенный риск развития ВПР [6, 7, 8]. Риск развития ВПР увеличивается при наличии у матери диабетической ретинопатии или нефропатии [3]. Повышенный риск ВПР при СД 2 типа можно объяснить применением в I триместре потенциально тератогенных и фетотоксических препаратов, что часто имеет место у этих женщин.

У больных сахарным диабетом отмечается повышенная частота спонтанного аборта в I триместре и неразвивающейся беременности [2, 3, 8] вследствие как более высокой частоты хромосомных аномалий и пороков развития, несовместимых с жизнью, так и аномальной плацентации и васкуляризации плодного яйца [2, 3]. Одной из основных причин этого является гипергликемия, в том числе и в преконцепционный период, микроциркуляторные нарушения при наличии поздних диабетических осложнений [9], а также снижение выработки эндогенного прогестерона. В ряде исследований показано, что улучшение контроля гликемии до зачатия снижает риск потерь беременности в ранние сроки [8, 10, 11].

Частота возникновения гипертензивных осложнений беременности при сахарном диабете выше в 2–4 раза, чем в популяции, и составляет, по данным разных авторов, от 12,8 до 20% [12, 13, 14, 15, 16, 17]. В отечественной литературе отмечена более высокая частота гестоза при сахарном диабете – 62–70% [18]. Такое различие в частоте этого осложнения беременности можно объяснить применением различных классификаций гипертензивных состояний при беременности. По данным ГБУЗ МО МОНИИАГ, частота гестоза и преэклампсии при СД 1 типа составляет от 18 до 24%, при СД 2 типа – от 16,9 до 34% в зависимости от используемой классификации [19]. Частота преэклампсии достоверно повышается при наличии поздних диабетических осложнений – микроангиопатий [12, 20, 21].

В ряде работ показано, что вероятность возникновения преэклампсии снижается при улучшении гликемического контроля перед зачатием и в ранние сроки беременности [15, 22]. Вместе

с тем некоторыми авторами не установлено взаимосвязи между компенсацией сахарного диабета в периконцепционный период и в I триместре с развитием гипертензивных осложнений во время беременности [13, 23]. V. Hiilesmaa и соавт. указывают на то, что плохой гликемический контроль в ранние сроки беременности при СД 1 типа повышает риск развития преэклампсии, но не гестационной артериальной гипертензии [15].

В последние годы в качестве одного из этиологических факторов развития ряда заболеваний и акушерских осложнений рассматривают гипергомоцистеинемию, так как она играет важную роль в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений.

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, которая синтезируется в организме из метионина. Гомоцистеин способен превращаться обратно в метионин по пути реметилирования либо транссульфурирования в цистеин. Гомоцистеин не поступает в организм с пищей, лишь синтезируется в организме. Для метаболизма этой аминокислоты необходимо участие ряда витаминов (фолатов, витаминов B₆ и B₁₂, флавинадениндинуклеотидов) в качестве кофакторов или субстратов ферментов, причем фолаты должны иметь высокую концентрацию и активную форму в виде 5-метилтетрагидрофолата. Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, является 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Метаболизм фолатов регулируется несколькими генами, основными из которых признаны MTHFR 677 C>T, MTR 1298 A>G, MTRR 66 A>G. Мутации в этих генах приводят к снижению каталитической активности и оказывают существенное влияние на интенсивность фолатного метаболизма, вызывая накопление гомоцистеина. Исследование частоты мутации гена MTHFR 677 C>T, проведенное в ГБУЗ МО МОНИИАГ, показало, что у беременных с прегестационным сахарным диабетом частота гомозиготной мутации составляет 4,1%, а гетерозиготной – 20,8%, что существенно выше, чем в популяции [24].

Повышенный уровень гомоцистеина приводит к повреждению сосудистых структур организма за счет целого ряда патологических механизмов. Гомоцистеин оказывает непосредственное цитотоксическое влияние на эндотелий, вызывая повреждение сосудистой стенки, усиливает потребление оксида азота, который характеризуется вазодилатирующим действием, вызывает гиперагрегацию тромбоцитов и действует как

прокоагулянтный агент, активируя XII фактор, V фактор и тканевую фактор. Кроме того, как возможные механизмы рассматриваются снижение активности антитромбина III и эндогенного гепарина и в сосудистом русле, и на поверхности эндотелия, а также уменьшение содержания тромбомодулина на внутренней поверхности сосуда.

Причины повышения уровня гомоцистеина в крови различны. Самыми частыми из них считаются витаминдефицитные состояния. Наиболее чувствителен организм к недостатку фолиевой кислоты и витаминов B₆, B₁₂ и B₁. Еще одним важным фактором, способствующим повышению уровня гомоцистеина, выступают некоторые заболевания, в частности, сахарный диабет, особенно при наличии его поздних осложнений [25]. Среди причин гипергомоцистеинемии следует отметить и мутации генов фолатного цикла, приводящие к снижению метаболизма фолиевой кислоты и накоплению гомоцистеина. Одним из основных путей коррекции гипергомоцистеинемии является назначение препаратов фолиевой кислоты. Важно учитывать, что при наличии мутаций генов фолатного обмена необходимо назначение биологически активной формы фолиевой кислоты – метафолина, поскольку фолиевая кислота и другие фолаты у таких людей почти не усваиваются.

Имплантиция, инвазия трофобласта и формирование плаценты представляют собой сложный процесс, в котором эндотелиально-гемостазиологические взаимодействия играют ведущую роль. Гипергомоцистеинемия вызывает микротромбозы в межворсинчатом пространстве и сосудах плаценты, вследствие этого возникает дисбаланс между тромбоксаном A₂ и простагклином, что приводит к спазму спиральных артерий и резкому повышению резистентности сосудистого русла матки. Такие изменения спиральных артерий и нарушение процесса их инвазии в трофобласт могут быть причиной потери беременности на ранних сроках в виде самопроизвольных выкидышей и неразвивающейся беременности.

На более поздних сроках беременности гипергомоцистеинемия становится причиной развития хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода, а также генерализованной микроангиопатии, клинически проявляющейся в виде гестоза (преэклампсии). В этой связи подчеркнем: эти состояния часто принимают характер тяжелых и неуправляемых, требующих досрочного прерывания беременности по жизненным показаниям со стороны матери или плода, в том числе и на сроках,



когда плод глубоко недоношен и прогноз для его жизни и здоровья сомнителен.

Увеличение отношения тромбоксана A_2 к простаглицлину I_2 , которое вызывает повышенную способность тромбоцитов к агрегации и вазоконстрикцию, также может быть связано с нарушенным соотношением в организме полиненасыщенных жирных кислот. Установлено, что диета, богатая полиненасыщенными жирными кислотами семейства ω -3, обладает антигемостатическим, антитромботическим и противовоспалительным свойствами вследствие изменения баланса между эйкозаноидами. Другие физиологические эффекты – гипохолестеринемический, гипотриглицеридемический, антиатерогенный, гипотензивный и тромболитический – являются основой для применения полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3 в профилактике и комплексной терапии многих заболеваний [26].

Докозагексаеновая кислота – длинноцепочечная полиненасыщенная жирная кислота, принадлежащая к семейству ω -3 жирных кислот. Наряду с арахидоновой кислотой она представляет собой основной строительный материал клеточных мембран головного мозга и зрительного анализатора плода и новорожденного, обеспечивая его адекватное когнитивное развитие и развитие моторики и зрения. Во второй половине беременности и в первые месяцы после рождения в период быстрого развития головного мозга растущие ткани ребенка нуждаются в довольно большом количестве докозагексаеновой кислоты, поступление которой происходит от матери. Именно поэтому беременным рекомендуется регулярно принимать докозагексаеновую кислоту начиная со II триместра гестации, а после родоразрешения – до окончания периода кормления.

Метаболические и микроциркуляторные изменения, обусловленные сахарным диабетом матери, а также патологическое течение беременности значительно увеличивают вероятность осложнений у новорожденных, частота которых достигает 60–80% [18, 19, 27].

Вместе с таким специфическим для новорожденных от матерей с сахарным диабетом заболеванием, как диабетическая фетопатия, следует отметить и поражение центральной нервной системы (ЦНС), которое обнаруживается у 50–80% таких детей. По данным ГБУЗ МО МОНИИАГ, при проведении нейросонографии и ультразвуковой доплерометрии признаки отека головного мозга или церебральной ишемии были выявлены более чем у половины (54,5%),

а пери- и интравентрикулярные кровоизлияния I–II степени почти у $\frac{1}{3}$ (31,8%) детей с перинатальным поражением ЦНС, родившихся от матерей с сахарным диабетом [28, 29, 30].

Катамнестическое наблюдение за развитием детей от матерей с прегестационным сахарным диабетом до достижения ими школьного возраста (186 детей), проведенное в ГБУЗ МО МОНИИАГ, показало, что у подавляющего большинства таких детей в течение длительного времени имеют место симптомы поражения ЦНС. Так, на 1-м году жизни все обследованные дети наблюдались у невропатолога по поводу перинатального поражения ЦНС гипоксического или гипоксически-травматического генеза. Наиболее часто диагностировали синдром двигательных расстройств (70,2%) и задержку моторного развития (41,1%). В дошкольном возрасте патология нервной системы наблюдалась у 78,4% детей, при этом ведущим синдромом было отставание в нервно-психическом развитии (16,4%). В дошкольном возрасте отмечается некоторая тенденция к снижению числа детей с неврологическими нарушениями (до 75%) по сравнению с предыдущими периодами детства. В структуре этих нарушений у четверти пациентов отмечаются невротические реакции в виде тиков и гиперкинезов, у 16,6% – синдром гиперактивности, у 12,5% сохранялось отставание психомоторного развития и отмечалась задержка речевого развития. В школьном возрасте вновь проявилась тенденция к росту патологии со стороны ЦНС (до 83,3%). У 50% детей имелся синдром гиперактивности с дефицитом внимания, который, по данным литературы, может служить благоприятной почвой для возникновения ряда психических заболеваний (неврозов, психопатий), школьной и социальной дезадаптации; у 66,6% – невротические реакции и поведенческие нарушения. Каждый четвертый ребенок находился под наблюдением у невропатолога по поводу эпилепсии [31, 32].

Таким образом, при сахарном диабете велика вероятность репродуктивных нарушений, причем не только в прекоцепционный период (в виде нарушений менструального цикла, бесплодия), но и в период беременности (в виде таких осложнений, как пороки развития, невынашивание, фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия). Риск развития этих патологических состояний увеличивается при наличии поздних осложнений и декомпенсации сахарного диабета. Дети от матерей с сахарным диабетом помимо фетопатии и фетоплацентарной недостаточности длительно страдают от патологий ЦНС,

которые могут стать причиной нарушений социальной адаптации.

В случае развернутой клинической картины преэклампсии и декомпенсированной фетоплацентарной недостаточности эффективные методы лечения отсутствуют, что вынуждает проводить прерывание беременности в интересах матери или плода. Именно поэтому у женщин с прегестационным сахарным диабетом представляется целесообразным проведение профилактических мероприятий, в том числе направленных на основные звенья патогенеза ряда акушерских осложнений.

У женщин с сахарным диабетом необходимо предусмотреть проведение следующих основных мероприятий.

1. При планировании беременности:

- компенсация сахарного диабета;
- выявление и лечение поздних диабетических осложнений;
- диагностика и коррекция гипертензивных осложнений;
- снижение массы тела при СД 2 типа;
- выявление и санация возможных очагов инфекции;
- диагностика и лечение урогенитальных инфекций;
- исключение врожденных тромбофилий, коррекция гипергомоцистеинемии;
- регуляция менструального цикла, гормональная поддержка 2-й фазы менструального цикла;
- исключение возможных тератогенных факторов, в том числе отмена потенциально тератогенных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, пероральных сахароснижающих препаратов и т.д.);
- прекращение курения.

2. В I триместре:

- компенсация сахарного диабета;
- диагностика поздних диабетических осложнений;
- выявление и коррекция гипертензивных осложнений;
- выявление и санация возможных очагов инфекции;
- диагностика урогенитальных инфекций;
- исключение врожденных тромбофилий, коррекция гипергомоцистеинемии;
- назначение гестагенов для обеспечения полноценной инвазии трофобласта;
- исключение возможных тератогенных факторов;
- тщательное проведение скрининга в период 10–14 недель гестации;

- профилактика фетоплацентарной недостаточности (курсовое назначение антиагрегантов, антикоагулянтов);
- еженедельный контроль массы тела, при необходимости – коррекция суточного калоража.

Учитывая, что у женщин с сахарным диабетом риск нарушений метаболизма фолатов и гипергомоцистеинемии особенно велик, на этапе планирования и во время беременности показано назначение активных форм фолиевой кислоты в виде метилентетрагидрофолата (метафолина). Патогенетически обоснованным также является нормализация баланса эйкозаноидов путем перорального приема полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3. Это позволяет повысить отношение тромбосана A_2 к простаглицлину I_2 и улучшить микроциркуляцию за счет снижения агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции.

Сегодня в практике врача имеется комбинированный витаминный комплекс Femibion Natalcare I и Femibion Natalcare II (свидетельство о государственной регистрации 77.99.23.3.Y.994.2.09 от 06.02.2009; изготовитель – компания Merck Selbstmedikation GmbH, Германия), который наряду с комплексом витаминов групп B, C, E, PP и йодом содержит достаточное количество фолатов, в том числе в биологически активной форме (L-метилфолат), и 200 мг докозагексаеновой кислоты, защищенной от окисления дополнительным количеством витамина E. Разработаны две формы Femibion: 1) Femibion Natalcare I, содержащая 400 мкг фолиевой кислоты и 416 мкг L-метилфолата, предназначена для приема на этапе планирования беременности и в I триместре (1 таблетка в день), 2) Femibion Natalcare II, содержащая помимо фолатов, йода и витаминов B, C, E, PP 200 мг докозагексаеновой кислоты, – для приема начиная с 13-й недели гестации и до окончания лактации (по 1 таблетке и 1 капсуле препарата в день).

Назначение витаминных комплексов Femibion Natalcare I и Femibion Natalcare II у женщин с прегестационным сахарным диабетом на этапе планирования беременности и до окончания периода лактации позволяет улучшить нутриентный баланс и способствует нормальному течению беременности, рождению здорового ребенка и его полноценному развитию. ☺

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи и не несут ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, размещенных на страницах журнала.



Литература (References)

1. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(4):1343–53.
2. Evers IM, Bos AM, Aalders AL, van Ballegooie E, de Valk HW, van Doormaal JJ, ter Brugge HG, Visser GH. Pregnancy in women with diabetes mellitus type I: maternal and perinatal complications, in spite of good blood glucose control. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144(17):804–9.
3. Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(6):1283–91.
4. Григорян ОР, Шереметьева ЕВ, Андреева ЕН. Сахарный диабет и беременность. М.: Видар; 2011. 145 с. (Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN. Diabetes mellitus and pregnancy. Moscow: Vidar; 2011. 145 p. Russian).
5. Vinceti M, Malagoli C, Rothman KJ, Rodolfi R, Astolfi G, Calzolari E, Puccini A, Bertolotti M, Lunt M, Paterlini L, Martini M, Nicolini F. Risk of birth defects associated with maternal pregestational diabetes. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(6):411–8.
6. Дедов ИИ, Фадеев ВВ. Введение в диabetологию. Руководство для врачей. М.: Берег; 1998. 199 с. (Dedov II, Fadeev VV. Introduction in diabetology: guidance for physicians. Moscow: Bereg; 1998. 199 p. Russian).
7. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Максимова МА. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. М.; 2007. 134 с. (Dedov II, Shestakova MV, Maksimova MA. Federal targeted programme "Diabetes mellitus". Guidance for physicians. Moscow; 2007. 134 p. Russian).
8. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmail SA. Pre-pregnancy care for women with pregestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2012;12:792.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes Care.* 2000;23(8):1084–91.
10. Simpson SH, Corabian P, Jacobs P, Johnson JA. The cost of major comorbidity in people with diabetes mellitus. *CMAJ.* 2003;168(13):1661–7.
11. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L, Bendtsen I. Prevalence of nocturnal hypoglycemia in first trimester of pregnancy in patients with insulin treated diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(11):958–62.
12. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, Klebanoff M, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Dombrowski M, Thurnau G, Roberts J, McNellis D. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(2):364–9.
13. Temple RC, Aldridge V, Stanley K, Murphy HR. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes. *BJOG.* 2006;113(11):1329–32.
14. Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Hypertension complicating diabetic pregnancies: pathophysiology, management, and controversies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(4):275–84.
15. Hiilesmaa V, Suhonen L, Teramo K. Glycaemic control is associated with pre-eclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2000;43(12):1534–9.
16. Sato T, Sugiyama T, Kurakata M, Saito M, Sugawara J, Yaegashi N, Sagawa N, Sanaka M, Akazawa S, Anazawa S, Waguri M, Sameshima H, Hiramatsu Y, Toyoda N; Japan Diabetes and Pregnancy Study Group. Pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus in a retrospective multi-institutional study in Japan. *Endocr J.* 2014;61(8):759–64.
17. Weissgerber TL, Gandley RE, Roberts JM, Patterson CC, Holmes VA, Young IS, McCance DR; Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial (DAPIT) Study Group. Haptoglobin phenotype, pre-eclampsia, and response to supplementation with vitamins C and E in pregnant women with type-1 diabetes. *BJOG.* 2013;120(10):1192–9.
18. Евсюкова ИИ, Кошелева НГ. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. СПб.: Специальная литература; 1996. 268 с. (Evsyukova II, Kosheleva NG. Diabetes mellitus: gravidae and newborns. Saint Petersburg: Spetsial'naya literatura; 1996. 268 p. Russian).
19. Морохотова ЛС, Сидорова АА, Гурьева ВМ, Бурмукулова ФФ. Гипертензивные осложнения у беременных с сахарным диабетом. В: Сборник тезисов. VI Всероссийский конгресс эндокринологов; Москва, 27–31 мая 2012 г. М.; 2012. с. 156. (Morokhotova LS, Sidorova AA, Gur'eva VM, Burumkulova FF. Hypertensive complications in pregnant women with diabetes mellitus. In: Abstract compendium, VI Russian Congress of Endocrinologists; 2012 May 27–31; Moscow, Russia. Moscow; 2012. p. 156. Russian).
20. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, Miodovnik M. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):278.e1–5.
21. Gordin D, Forsblom C, Groop PH, Teramo K, Kaaja R. Risk factors of hypertensive pregnancies in women with diabetes and the influence on their future life. *Ann Med.* 2014;46(7):498–502.
22. Hanson U, Persson B. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancies in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(6):620–4.
23. Cundy T, Slee F, Gamble G, Neale L. Hypertensive disorders of pregnancy in women with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2002;19(6):482–9.
24. Сюндюкова ЕГ, Медведев БИ, Сашенков СЛ, Квятковская СВ, Дворчик ЕЕ, Шестакова ЕВ. Значение гомоцистеина и полиморфизма гена MTHFR C677T в развитии преэклампсии. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014;(1):23–6. (Syundyukova EG, Medvedev BI, Sashenkov SL, Kvyatkovskaya SV, Dvorchik EE, Shestakova EV. [The value of homocysteine and Mthfr C677t polymorphism in the development of preeclampsia]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2014;(1):23–6. Russian).
25. Гурьева ВА, Костыкина ЯМ. Прогностические факторы перинатального риска у женщин с приобретенной и наследственной гипергомоцистеинемией. Современные проблемы науки и образования. 2012;(4). Available from: <http://www.science-education.ru/104-6675>. (Gur'eva VA, Kost'kina YaM. [Predictors of perinatal risk in women with acquired and hereditary hyperhomocysteinemia]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2012;(4). Available from: <http://www.science-education.ru/104-6675>. Russian).
26. Streppel MT, Ocké MC, Boshuizen HC, Kok FJ, Kromhout D. Long-term fish consumption and n-3 fatty acid intake in relation to (sudden) coronary heart disease death: the Zutphen study. *Eur Heart J.* 2008;29(16):2024–30.
27. Федорова МВ, Краснополяский ВИ, Петрухин ВА. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. М.: Медицина; 2001. 292 с. (Fedorova MV, Krasnopol'skiy VI, Petrukhin VA. Diabetes mellitus, pregnancy and diabetic fetopathy. Moscow: Meditsina; 2001. 292 p. Russian).
28. Троицкая МВ, Аксенов АН, Башакин НФ. Особенности ранней постнатальной адаптации новорожденных, родившихся у матерей с сахарным диабетом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003;(3):44–8.



- (Troitskaya MV, Aksenov AN, Bashakin NF. [Early postnatal adaptation in neonates born by mothers with diabetes mellitus]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2003;(3):44–8. Russian).
29. Аксенов АН, Троицкая МВ, Башакин НФ, Мусорина ЛН. Современные принципы проведения интенсивной терапии новорожденным с диабетической фетопатией. *Международный журнал медицинской практики*. 2000;(6):71–3. (Aksenov AN, Troitskaya MV, Bashakin NF, Musorina LN. [Current principles of intensive therapy of newborns with diabetic fetopathy]. *Mezhdunarodnyy zhurnal meditsinskoy praktiki*. 2000;(6):71–3. Russian).
30. Краснополянский ВИ, Бурумкулова ФФ, Нестеренко ОС, Логотова ЛС, Бudyкина ТС, Петрухин ВА, Аксенов АН, Башакин НФ, Троицкая МВ, Витушко СА, Котов ЮБ, Шидловская НВ. Динамическое наблюдение за детьми, родившимися у матерей с различной эндокринной патологией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2005;(1):74–80. (Krasnopol'skiy VI, Burumkulova FF, Nesterenko OS, Logotova LS, Budykina TS, Petrukhin VA, Aksenov AN, Bashakin NF, Troitskaya MV, Vitushko SA, Kotov YuB, Shidlovskaya NV. [A follow-up of children born by mothers with different endocrine pathology]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2005;(1):74–80. Russian).
31. Полетаев АБ, Вабищевич НК, Гнеденко ББ, Бudyкина ТС, Петрухин ВА, Котов ЮБ, Федорова МВ, Демин ВФ. О возможных механизмах нарушения развития нервной системы ребенка при диабетической фетопатии. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 1998;(3):31–5. (Poletaev AB, Vabishchevich NK, Gnedenko BB, Budykina TS, Petrukhin VA, Kotov YuB, Fedorova MV, Demin VF. [On potential mechanisms of developmental disorders of the nervous system in a baby with diabetic fetopathy]. *Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov*. 1998;(3):31–5. Russian).
32. Проценко АМ, Бudyкина ТС, Морозов СГ, Рыбаков АС, Грибова ИЕ, Проценко АН. Перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом с различным содержанием аутоантител к инсулину и его рецепторам. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2010;(2):17–23. (Protzenko AM, Budykina TS, Morozov SG, Rybakov AS, Gribova IE, Protzenko AN. [Perinatal outcomes in pregnant women with diabetes mellitus with various levels of autoantibodies to insulin and its receptors]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2010;(2):17–23. Russian).

Complications of pregnancy in women with diabetes mellitus and possibilities of their correction

Gur'eva V.M. • Burumkulova F.F. • Budykina T.S. • Morokhotova L.S. • Buyvalo T.A.

Reproductive disorders in women with pre-gestational diabetes mellitus lead not only to poorer fertility, but to complicated course and poor outcomes of pregnancy for mother and fetus. Compared to general population, patients with pre-gestational diabetes mellitus have higher frequencies of ovulation delay, ovarian dysfunction and infertility, and if they become diabetic before their puberty, they have later menarche and earlier menopause. All this is caused by functional disorders of hypothalamic-hypophyseal-adrenal axis and ovarian insufficiency with significant decrease in progesterone levels. Pre-conceptional existence of diabetes mellitus is associated with high probability of menstrual cycle disorders, infertility, and in case of pregnancy – with its complicated course (congenital malformations, miscarriage, fetoplacental insufficiency, pre-eclampsia). The risk of these abnormalities is increased in case of late diabetic complications and poor glucose control. Babies born to diabetic mothers, beyond fetopathy and fetoplacental insufficiency,

suffer from long term central nervous system disorders that may lead to problems in social adaptation.

There are no effective treatments for advanced clinical pre-eclampsia and uncontrolled fetoplacental insufficiency that necessitates the pregnancy to be terminated in the interests of mother or fetus. Due to this, in women with pre-gestational diabetes it is reasonable to implement preventive measures including those aimed at the main components of pathophysiology of a number of obstetric complications. In particular, to correct potential complications of pregnancy in women with diabetes mellitus, administration of active forms of folic acid and normalization of eicosanoid balance with oral polyunsaturated ω -3 fatty acids is indicated during pregnancy planning and during gestation.

Key words: fertility, pre-gestational diabetes mellitus, pregnancy, pregnancy outcome, newborn from a diabetic mother.

Gur'eva Vera Maratovna – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Physiological Obstetrics¹

✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation.

Tel.: +7 (495) 623 00 97.

E-mail: helgin99@gmail.com

Burumkulova Fatima Farkhadovna – MD, PhD, Senior Research Fellow, Therapeutic Group¹

Budykina Tat'yana Sergeevna – MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory¹

Morokhotova Lyudmila Semenovna – Postgraduate Student, Department of Physiological Obstetrics¹

Buyvalo Tat'yana Anatol'evna – Obstetrician/Gynaecologist²

¹ Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

² Naro-Fominsk District Hospital No. 1; 34 Novikova ul., Naro-Fominsk, Naro-Fominskiy rayon, Moskovskaya oblast', 143300, Russian Federation