

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2013 • Том 7 • № 1

**Оптимизация
предоперационной подготовки
перед реконструктивно-пластическими
операциями в гинекологии**

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – БОЛЕЗНЬ ПОПУЛЯЦИИ. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН (обзор литературы)

Некрасова К.Р., Ван А.В., Галкина А.С., Джобава Э.М., Доброхотова Ю.Э.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме: в данной статье приведен анализ литературы о патогенезе гестационного сахарного диабета, нарушении углеводного обмена во время беременности, а также представлены обсуждения некоторых лекарственных препаратов, которые могут спровоцировать возникновение гипергликемии во время беременности, приводящей, в свою очередь, к различным перинатальным и материнским осложнениям.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, беременность, углеводный обмен, лекарственные препараты.

Известно, что гестационный сахарный диабет (ГСД) является одним из наиболее частых осложнений течения беременности. ГСД – это нарушение углеводного обмена, которое впервые возникает или впервые распознается во время беременности и в большинстве случаев исчезает после родов.

Как утверждают многие авторы, при физиологической беременности происходят определенные изменения в обмене глюкозы [1,9]. Изменения в организме, происходящие при каждой физиологической беременности, могут в ряде случаев привести к нарушению выработки инсулина в ответ на возникшую инсулинорезистентность, а значит и к развитию ГСД [11].

Известно, что во время беременности происходит физиологическое снижение толерантности к глюкозе ввиду того, что снижается чувствительность к инсулину, усиливается его распад и увеличивается содержание свободных жирных кислот [6]. Таким образом, любую физиологическую беременность можно отнести к факторам, которые могут способствовать развитию сахарного диабета любого типа.

При наличии отягощающих факторов (ожирение, наследственная предрасположенность к диабету и

др.) секреция инсулина становится недостаточной для преодоления инсулинорезистентности, что и приводит к появлению гипергликемии [1,2,18].

Важно отметить, что уже при первом посещении врача может определяться повышенная вероятность развития ГСД благодаря известным факторам риска, и, по некоторым данным, их учет позволяет своевременно выявить до 70% беременных с ГСД [1]. Согласно рекомендациям ВОЗ (1999) и Американской Диабетологической Ассоциации (2000) [25], выделяют определенные факторы риска развития ГСД: 1) СД 2-го типа у ближайших родственников; 2) возраст более 25 лет; 3) индекс массы тела до беременности более 25 кг/м²; 4) любые нарушения углеводного обмена в анамнезе (ГСД в предыдущую беременность, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак); 5) глюкозурия; 6) отягощенный акушерский анамнез (перинатальная гибель плода, пороки развития, рождение ребенка весом >4000 г, привычное невынашивание беременности (три и более самопроизвольных аборта на ранних сроках), многоводие); 7) принадлежность к этническим группам с высокой предрасположенностью к ГСД.

В настоящее время влияние ГСД на исход беременности до конца не ясно, а лечение его весьма спорно. Невозможно предугадать, насколько выраженное воздействие окажет нарушенная толерантность к глюкозе на беременность. По данным литературы, ГСД является не только мощным фактором, осложняющим течение беременности и родов, но и обуславливающим патоморфологические нарушения в плаценте, что приводит к неблагоприятным акушерским и перинатальным исходам [14,36]. При данной патологии увеличивается риск перинатальной смертности и врожденных пороков развития плода, а также развития СД 2-го типа у матери [37].

В ряде источников литературы описана связь ГСД с повышением за последние годы частоты самопроиз-

вольного прерывания беременности (СПБ) в различных сроках.

Известно, что за последнее время увеличивается частота осложненного течения беременности. Некоторые источники литературы утверждают, что такие акушерские осложнения, как гестоз, угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, многоводие у пациенток, страдающих ГСД, отмечаются в 93% случаев [5].

Такое осложнение течения беременности, как угроза ее прерывания у пациенток с ГСД, по данным некоторых авторов, является довольно распространенным среди данной группы беременных и составляет почти 54%.

По некоторым данным известно, что частота СПБ во втором и третьем триместрах у пациенток с ГСД составляет 25-60% случаев [12]. Факторами, увеличивающими частоту преждевременных родов (ПР) у данной категории пациенток чаще всего являются гестоз, многоводие, преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), обусловленный инфекционным поражением нижнего полюса плодного пузыря [31,33]. Согласно этим данным можно говорить о том, что преждевременные роды при ГСД являются вторичным осложнением и обусловлены высокой частотой других акушерских осложнений, характерных для ГСД. Однако некоторые источники связывают высокую частоту ПР с повышением уровня свободных жирных кислот (СЖК) у беременных с ГСД [6].

Одним из наиболее часто встречаемых осложнений беременности при ГСД является гестоз (преэклампсия (ПЭ)). Известно, что при ГСД, как и при гестозах, под действием гипергликемии происходит ангиопатия сосудов плаценты, что, в свою очередь, образует связь между ГСД и последующим развитием ПЭ. Таким образом, можно предположить, что резистентность к инсулину является одним из факторов развития эндотелиальной дисфункции при беременности, а значит и развития гестоза, что доказывает множество ретроспективных и многоцентровых исследований [19,26,30]. Из этого следует, что основные моменты патогенеза развития гестоза и ГСД на уровне сосудистого русла весьма схожи, что приводит к увеличению частоты развития гестоза у беременных с ГСД и усугублению его течения.

Высокая перинатальная заболеваемость и смертность новорожденных при ГСД часто обусловлена изменениями, которые происходят в течение внутриутробного периода и нарушениями функции фетоплацентарного комплекса (ФПК), то есть развитием плацентарной недостаточности (ПН) [11,12]. При ГСД плацента выполняет ответственную функцию в связи с метаболической и иммунной агрессией. Развитие и формирование плаценты, закладка эмбриона, обеспечение жизнедеятельности плода происходят на фоне уже имеющегося или развившегося в течение беременности заболевания с его осложнениями и специ-

фикой течения. Этим и объясняются особенности фетоплацентарного комплекса, которые наблюдаются у беременных на фоне ГСД, особенности развития и кровообращения плаценты, гормональной функции плаценты и ее строения [36]. Следует отметить влияние этих особенностей на рост и развитие плода.

Известно, что все виды СД крайне неблагоприятно сказываются на внутриутробном росте плода. Причина – гипоксическое повреждение ткани желточного мешка – в течение первых 4-6 недель беременности, обусловленное гипергликемией, которая, в свою очередь, вызывает недостаток энергии для нормального развития плода и способствует неправильному формированию органов и систем [15].

По мнению авторов, врожденные пороки развития плода у беременных в анамнезе можно отнести к факторам риска ГСД во время настоящей беременности, так как это является признаком не диагностированного ГСД [1].

Также гипергликемия у матери может быть причиной развития диабетической фетопатии (ДФ). Основным источником для роста и развития плода является глюкоза, которая поступает к нему из организма матери, так как вырабатывать он сам ее не может. Глюкоза проникает к плоду путем облегченной диффузии через плаценту. Также трансплацентарно проникают и кетоновые тела. Повышенный уровень глюкозы и кетоновых тел является основной причиной развития ДФ [31]. По результатам исследователей установлено, что воздействие ГСД выходит за рамки перинатального периода и в дальнейшем приводит к развитию у потомства ожирения и сахарного диабета [3,29].

При ГСД часто развиваются крупные размеры плода, что затрудняет его прохождение по родовым путям. Отсюда возникает риск получения родовой травмы как плода, так и матери, а значит и возрастает опасность гибели ребенка [7,29,31]. Многие авторы утверждают, что осложнения, появившиеся у матери и плода на фоне ГСД, можно предотвратить с помощью ранней диагностики, интенсивного мониторинга и надлежащего лечения [5].

Так как ГСД чаще всего протекает бессимптомно, тем самым являясь трудным для диагностики заболеванием, появляется необходимость обследовать всех беременных женщин [4]. По результатам исследования гликемии и неблагоприятных исходов беременности (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – HAPO study) в 2000-2006 гг., которое включало исследование более 23 тысяч беременных, стало очевидным, что необходим пересмотр критериев диагностики ГСД [25,32,34,35]. В нашей стране эксперты Российской ассоциации эндокринологов и эксперты Российской ассоциации акушеров-гинекологов на основании данного исследования разработали Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое

наблюдение», в основе которого легли новые критерии диагностики ГСД [17].

Известно, что частота осложненных беременностей неуклонно растет. С целью лечения и коррекции этих осложнений часто приходится применять множество различных лекарственных препаратов. По некоторым данным, более 50% всех женщин используют медикаментозные препараты во время беременности [22]. Наиболее распространенное применение получили препараты железа, обезболивающие, растительные диуретические препараты, витамины, антибактериальные препараты, седативные, гормональные препараты, пищевые добавки [15]. Из литературных источников известно, что многие из этих препаратов имеют негативное воздействие на развитие плода, в том числе на замедление внутриутробного развития плода и формирование пороков [4,23].

В литературе описаны массовые случаи повреждающего действия на плод таких препаратов, как седативные (Талидомид), противоопухолевые (Аминоптерин), антибактериальные (Тетрациклин, Левомецитин, Стрептоцид), фторхинолоны, сульфаниламиды, а также ряд гормональных препаратов (адренокортикотропный гормон, андрогенные, тиреостатические препараты). Наряду с антибактериальными, гормональные препараты являются одними из наиболее часто применяемых во время беременности [15,22].

В литературе также описано воздействие некоторых лекарственных препаратов на углеводный обмен. Известен ряд препаратов, которые могут участвовать в возникновении гипергликемии: кортикостероиды, диазоксид, никотиновая кислота, пентамидин, пероральные контрацептивы, фенитоин, этакриновая кислота, хлорталидон и др. [4].

Учитывая, что количество случаев невынашивания, адреногенитального синдрома, гиперандрогении, бесплодия, экстракорпорального оплодотворения неуклонно растет, очевидным является увеличение частоты назначаемой терапии, а значит и увеличение применения гормональных препаратов. Одним из таких препаратов является дексаметазон. Это синтетический глюкокортикоидный препарат для системного и местного применения, который оказывает выраженное противовоспалительное, противоаллергическое и десенсибилизирующее действие, обладает иммунодепрессивной активностью.

Известно, что в последние годы увеличивается частота случаев ГСД, обусловленных приемом беременными глюкокортикоидов, поскольку они обладают свойством проникать через плацентарный барьер, угнетают эндокринную систему плода, что увеличивает частоту преждевременных родов плодами с макросомией и инсулинорезистентностью [10]. По данным литературы, основное влияние дексаметазона на обмен веществ связано с катаболизмом белка, повышением глюконеогенеза в печени и снижением

утилизации глюкозы периферическими тканями [26]. Важно отметить, что гипергликемия при использовании дексаметазона отмечена как побочное действие препарата [7,16]. В источниках литературы отмечено, что дексаметазон ослабляет действие инсулина и других гипогликемизирующих лекарственных средств, поэтому его с осторожностью следует назначать пациентам, страдающим любым типом СД [22].

Также одним из наиболее часто применяемых гормональных препаратов в акушерской практике является препарат с действующим веществом дидрогестерон. Данный препарат относится к группе синтетических прогестагенов и весьма схож по своей молекулярной структуре, химическим и фармакологическим свойствам к природному прогестерону [7]. Из литературы известно, что прогестерон уменьшает возбудимость и сократимость мышц матки и маточных труб, хоть и не является напрямую токолитиком. Поэтому дидрогестерон широко используют в акушерско-гинекологической практике уже более 60 лет с целью сохранения беременности при угрозе ее прерывания [16]. По мнению некоторых авторов, применение синтетических прогестинов может повышать риск возникновения пороков развития плода. Использование данных препаратов, как утверждают некоторые авторы, предусматривает их более длительный и усиленный эффект на женский организм [22].

Особое значение имеет мнение, что синтетические прогестины обуславливают значительные нарушения углеводного обмена (Elkind-Hirsch K.E. et al., 1993), липидов, антиагрегантную функцию эндотелия, синтез ферментов плодовых гонад [9]. Как уже упоминалось выше, некоторые авторы объясняют это тем, что эффекты данного гормона подобны кортизолу [25,34]. Однако многие авторы утверждают, что дидрогестерон не обладает побочными эффектами большинства синтетических прогестагенов, так как не является производным тестостерона, то есть не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и анаболической активностью, способствует сохранению благоприятного действия эстрогенов на липидный профиль крови, не влияет на гемостаз и не вызывает тромбофилических нарушений, а также не оказывает какого либо неблагоприятного влияния на плод, поскольку не проникает через плацентарный барьер [7,8,10,21].

Известно, что микронизированный прогестерон также нередко используется в акушерской практике при угрозе прерывания беременности. Учитывая, что он аналогичен натуральному прогестерону, микронизированный прогестерон обладает всеми его свойствами, достоинствами и преимуществами [14,20,24,27,36]. Во многих исследованиях (Monsier-Pudar H. et al., 1991; Writing Group for the PEPI trial, 1995; Barret-Connor E. et al., 1997) не было зафиксировано негативного влияния микронизированного прогестерона на уровень артериального давления,

массу тела, систему гемостаза, а также на углеводный обмен и толерантность к глюкозе, даже у пациенток с инсулиннезависимым СД [34,37].

Принимая во внимание то, что преждевременные роды на протяжении многих лет остаются одним из наиболее частых осложнений течения беременности, в том числе и на фоне ГСД, мы сочли необходимым обсуждение некоторых токолитических препаратов, которые в настоящее время получили наибольшее распространение в мировой практике, поскольку в последнее время некоторые авторы выделяют гипергликемию на фоне приема токолитиков как отдельный тип нарушения толерантности к глюкозе [11,13,29]. Мы сочли необходимым обсудить одну из групп таких препаратов β -адреномиметики – гексопреналин. В настоящее время в акушерской практике данная группа все реже применяется в терапии угрозы прерывания беременности, поскольку обладает рядом побочных явлений и, прежде всего, влиянием на

сердечно-сосудистую систему, углеводный и электролитный баланс. Гипергликемия на фоне использования β -адреномиметиков возникает посредством стимуляции липолиза и ухудшения утилизации глюкозы. И аналогично глюкокортикоиды – препараты данной группы – ослабляют действие пероральных гипогликемических лекарственных средств [5,7].

В настоящее время нет достоверных данных о подтверждении или опровержении влияния медикаментозной терапии на угрозу прерывания беременности и развитие ГСД. Таким образом, выявление пациенток с ГСД не может базироваться лишь только на общеизвестных факторах риска. Принимая во внимание тот факт, что любая беременность может являться фактором риска развития ГСД, необходимо раннее выявление таких пациенток с целью своевременной коррекции нарушений толерантности к глюкозе и снижения перинатальных и материнских осложнений.

Литература:

- Арбатская Н.Ю. Сахарный диабет и беременность. Медицинский вестник, архив. 2011; 25: 566 с.
- Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М. 1994; 384 с.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей. М. 2005; 90-93.
- Бороян Р.Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов. 3-е издание. М. 2008; 39-43.
- Бурмукулова Ф.Ф. Международный эндокринологический журнал. 2011; 3 (35).
- Вельков В.В. Свободные жирные кислоты – новый маркер инсулинорезистентности и ишемии. Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2008, 5 (24): 4-16.
- «Видаль специалист, Акушерство и гинекология» издание 6-е. 2009; 318-320.
- Гладкова К.А. Роль сенсibilизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2008.
- Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет. Беременные и новорожденные. СПб. 1996; 268 с.
- Катаева О.А., Рябинкина Т.С., Симоновская Х.Ю., Алеев И.А., Гестагены у женщин разного возраста. Доказательные данные и клинический опыт. Научные материалы Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения». М. Status Praesens, 2012. 24 с.
- Костенко И.Б., Рогожина И.Е., Суханкина Г.В., Рыжжина С.А. Структура развития факторов риска, распространенность, диагностика и методы лечения гестационного сахарного диабета (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2011; 2 URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/struktura-razvitiya-faktorov-riska-rasprostranennost-diagnostika-i-metody-lecheniya-gestatsionnogo-saharnogo-diabeta-obzor> (дата обращения: 04.11.2012).
- Кулаков В.И. Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации. М. 2006; 538 с.
- Кулаков В.И., Орджоникидзе И.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция: руководство для врачей. 2004; 165 с.
- Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. М. 2001.
- Нисвандер К., Эванс А. Акушерство. Пер. с англ. Н.А. Тимониной, М. 1999.
- Писарева С. Новые аспекты диагностики и терапии при невынашивании беременности. Доктор. 2001; 3: 20-22.
- Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И.И. Дедов, В.И. Краснопольский, Г.Т. Сухих
- Себко Т.В. «Ведение беременности и родов при сахарном диабете», методические рекомендации, Правительство Москвы, Департамент здравоохранения, М. 2006.
- Сельков С.А., Павлов О.В., Соколов Д.И. Механизмы иммунорегуляции развития плаценты. Журнал акушерства и женских болезней. 2011; Т. LX (3): 136-140.
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М. 2002.
- Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. М. 2007.
- Сидорова И.С., Макаров И.О. «Течение и ведение беременности по триместрам». М. 2009; 44-57.
- Ушкалова Е.А. Проблемы безопасности лекарственных средств во время беременности. Журнал «Трудный пациент». М. 2005; 2.
- Шехтман М.М. и соавт. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных. М. 2001.
- American Diabetes Association. Position statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010; 33 (1): 62-69. <http://care.diabetesjournals.org/content/by/year/2010>.
- Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension / C.L. Bryson [et al.]. Am. J. Epidemiol. 2003; 158: 1148-1153.
- Bernd Eizele. Иммунологические аспекты невынашивания беременности и гидрогестерон. Материалы сателлитного симпозиума Солвей Фарма. М. 2002.
- Boden G. Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol Clin North Am. 1996; 23 (1): 1-10.
- Domhorst A., Bailey P.C., Anyaoku V.Q. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. J. Med. 1990; 284 (New Series 77): 1219-1228.
- Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy/ C.G. Solomon [et al.]. Hypertension. 1994; 23: 717-721.
- Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. The HAPO Study Cooperative Research Group. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1991-2002.
- 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. <http://care.diabetesjournals.org/content/by/year/2010>.
- Managing Preexisting Diabetes for Pregnancy? Consensus Statement American Diabetes Association. Diabetes care. 2008; 31 (5): 1060-1079.

34. Metzger B., Oats J., Coustan D. Results of the HAPO study: progress towards a new paradigm for detection & diagnosis of GDM. 5th International simposium on Diabetes and pregnancy. Italy – Sorrento; 2009; 640 p.
35. Schaefer-Graf U.M., Wendt L., Sacks D.A., Kilavuz Ö., Gaber B., Metzner S., Vetter K., Abou-Dakn M. How many sonograms are needed to reliably predict the absence of fetal overgrowth in gestational diabetes mellitus pregnancies? Diabetes Care. 2011 Jan; 34 (1): 39-43. Epub. 2010 Sep 23.
36. Taga M., Suginami H. Cell adhesion and reproduction. Horm. Res. 1998; 50: 2-6.
37. Tower C.L., Regan L. Intrauterine haematomas in a recurrent miscarriage population. Hum. Reprod. 2001 Sep; 16 (9): 2005-7.

GESTATIONAL DIABETUS MELLITUS AT A POPULATION LEVEL. MEDICINAL THERAPY OF THREATENING MISCARRIAGE AND CARBOHYDRATE METABOLISM (literature survey)

Nekrasova K.R., Van A.V., Galkina A.S., Jobava E.M., Dobrokhotova Yu.E.

GBOU VPO RNIMU named after N.I. Pirogov of Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract: this article presents a literature survey on the pathogenesis of gestational diabetes mellitus and abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy. Also, the effects of some medicinal drugs which may provoke hyperglycemia during pregnancy leading in turn to different perinatal and maternal complications are discussed.

Key words: gestational diabetes mellitus, pregnancy, carbohydrate metabolism, medicinal drugs.