

Прегавидарная подготовка женщин, больных сахарных диабетом

О.Р. ГРИГОРЯН^{1,2}, Н. Н. ВОЛЕВОДЗ^{1,2}, Е.Н. АНДРЕЕВА^{1,3}

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Беременность у женщин, больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа или 2-го типа, ассоциирована с повышенным риском развития осложнений как у матери, так и плода. Воздействие на модифицируемые факторы риска таких осложнений позволяет существенно улучшить исходы беременности, снизить частоту формирования пороков развития у детей. Это является целью прегавидарной подготовки (ППП) больных данной категории. В обзоре представлены основные положения ППП у больных СД 1-го и 2-го типов, отражены результаты основных исследований, обосновывающих проведение ППП при СД. В частности, к моменту зачатия больным СД рекомендуется достижение целевого уровня гликированного гемоглобина $HbA_{1c} < 6\%$ не позднее чем за 4 нед до зачатия и на протяжении I триместра беременности, а также прием фолиевой кислоты в высокой дозе (не менее 4000 мкг, или 4 мг, в сутки); отказ от табакокурения, употребления алкоголя, приема потенциально тератогенных препаратов; при необходимости рекомендуется снижение массы тела (целевой индекс массы тела $< 27 \text{ кг/м}^2$).

Ключевые слова: сахарный диабет, прегавидарная подготовка, прекоцепционная подготовка, фолиевая кислота, фолацин.

Pregravid preparation of diabetic women

O.R. GRIGORYAN^{1,2}, N.N. VOLEVODZ^{1,2}, E.N. ANDREEVA^{1,3}

¹Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Pregnancy in women with type 1 or 2 diabetes mellitus (DM) is associated with an increased risk for complications in both the mother and her fetus. The impact of these complications on modifiable risk factors may substantially improve pregnancy outcomes and reduce malformation rates in children. This is a goal of pregravid preparation (PGP) in this category of patients. The review gives the main points of PGP in patients with types 1 and 2 DM and shows the results of main studies providing evidence for PGP in DM. In particular, by the moment of conception, DM patients should achieve a glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) goal of $< 6\%$ no later than 4 weeks before conception and during the first trimester of pregnancy, take folic acid in a high dose (at least 4000 μg , or 4 mg, daily), quit tobacco smoking and alcohol use, receive potentially teratogenic drugs, and, if need be, lose weight (the target body mass index of $< 27 \text{ kg/m}^2$).

Keywords: diabetes mellitus, pregravid preparation, preconception preparation, folic acid, folacin.

ВПР — врожденные пороки развития
ГГЦ — гипергомоцистеинемия
ДНТ — дефекты нервной трубки
ИМТ — индекс массы тела
НЯ — нежелательные явления
ППП — прегавидарная подготовка
СД — сахарный диабет

СД-1 — СД 1-го типа
СД-2 — СД 2-го типа
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
УГК — уровень глюкозы в крови
ФК — фолиевая кислота
ФР — фактор риска
 HbA_{1c} — гликированный гемоглобин

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) стремительно растет. По данным Международной федерации диабетологов, если в 2010 г. число взрослых (20–79 лет) больных СД в мире составляло около 285 млн, то к 2030 г. их будет 439 млн, причем наибольший прирост произойдет в развивающихся странах [1]. Такая распространенность СД связана с эпидемией ожирения и в основном обусловлена увеличением числа больных СД 2-го типа (СД-2). В то же время число больных СД 1-го типа (СД-1) также увеличи-

вается, особенно среди детей и подростков. Столь тревожная эпидемиологическая ситуация позволяет утверждать, что все больше женщин репродуктивного возраста заболевают СД. В связи с этим клиницисты все чаще сталкиваются с такими сложными ситуациями, как плохо контролируемые СД-1 у взрослых или СД-2 у молодых женщин с ожирением и целым рядом сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Беременность у женщин, больных СД-1 и СД-2, ассоциирована с повышенным риском развития осложнений как у матери, так и плода. В частности, увеличивается вероятность преэклампсии, многоводия, преждевременной отслойки нормально распо-

Сведения об авторах:

Волеводз Наталья Никитична — д.м.н., зам. дир. ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, проф. кафедры эндокринологии и диабетологии, педиатрический факультет, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Андреева Елена Николаевна — д.м.н., зав. отд-нием Эндокринной гинекологии ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Контактная информация:

Григорян Ольга Рафаэлевна — д.м.н., г.н.с. отд-ния Эндокринной гинекологии ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ; доц. каф. эндокринологии и диабетологии, педиатрический факультет, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: iceberg1995@mail.ru

Таблица 1. Основные результаты ранних исследований в области ППП у больных СД

Автор	Годы проведения исследования	Тип СД	Число исследовательских центров	Частота формирования пороков развития, %		p
				в группе ППП	в группе без ППП	
Fuhrmann [6]	1977—1981	СД-1	1, Германия	0,8	7,5	0,01
Goldman [7]	1981—1985	СД-1	1, Израиль	0	9,6	0,07
Mills [8]	1980—1985	СД-1	Многоцентровое, США	4,9	9	0,03
Kitzmler [9]	1982—1988	40% — СД-2	1, США	1,2	10,9	0,01
Steel [10]	1976—1989	СД-1	1, Великобритания	1,4	10,4	0,005
Rosenn [11]	1984—1989	СД-1	1, США	0	1,4	НД
Willhoitte [12]	1985—1990	35% — СД-2	Многоцентровое, Великобритания	1,6	6,5	НД
Cousins [13]	1986—1988	33% — СД-2	Многоцентровое, США	0	6,3	НД
Temple [14]	1991—2002	СД-1	1, Великобритания	1,8	6,1	0,07
Murphy [15]	2006—2009	40% — СД-2	1, Великобритания	0,7	2,3	0,02

ложенной плаценты и преждевременных родов. У детей, родившихся от матерей, больных СД, повышается частота врожденных пороков развития (ВПР), макросомии, гипогликемии и респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Известно, что риски, связанные с СД, можно минимизировать с помощью комплекса мероприятий по оптимизации контроля уровня глюкозы в крови (УГК) до наступления беременности, а также во время беременности. Таким образом, женщины могут избежать многих осложнений, если запланируют беременность, отложив ее наступление до стабилизации течения СД с нормализацией УГК и оптимальной коррекции таких осложнений, как диабетическая ретинопатия [2].

Первые сообщения о повышении частоты ВПР у детей от женщин, больных СД, относятся к 1964 г. [3, 4], что составило 6,4% против 2,1% от матерей без СД. Так, по данным одного многоцентрового исследования, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) более 7,5% ассоциирован с девятикратным увеличением частоты формирования ВПР у плода. Снижение уровня HbA_{1c} на 1% приводит к уменьшению относительного риска развития ВПР на 0,4—0,6% [4]. По данным другого метаанализа, уровень HbA_{1c} 6% ассоциирован с риском формирования ВПР не более 3%, уровень HbA_{1c} 9% — с риском 6% и HbA_{1c} 12% — с риском 12% и более [5]. Таким образом, необходимость прегавидарной подготовки (ППП) у женщин, больных СД, на современном этапе является более чем актуальной.

ППП при СД стала активно внедряться в клиническую практику с начала 70-х годов прошлого века и имеет 40-летнюю историю, а большая часть исследований, посвященных эффективности ППП, проведена 20—30 лет назад. В то время основная цель исследований заключалась в установлении возможности снизить риск формирования именно ВПР [3]. Результаты указанных исследований представлены в табл. 1.

С увеличением объема знаний о влиянии различных факторов на течение и исходы беременности менялась и концепция ППП. Сравнение основных положений ППП в исторической перспективе до настоящего времени представлено в табл. 2.

Неизвестно, оказывает ли глюкоза в высоких концентрациях прямое тератогенное действие или это всего лишь суррогатный маркер действия других тератогенных факторов. Независимо от механизмов такого эффекта снижение УГК приводит к уменьшению частоты формирования ВПР. Так, в группах больных, которые проходили активную ППП в рамках перечисленных в табл. 1 исследований, уровень HbA_{1c} был значительно ниже, чем у пациенток, которым такая подготовка не проводилась. Согласно приведенным в табл. 1 данным более низкий уровень HbA_{1c}, т.е. более жесткий контроль гликемии, сопровождался статистически значимым снижением частоты формирования ВПР. Необходимо отметить, что с течением времени качество контроля УГК в популяции больных СД в целом улучшилось независимо от то-

го, проводилась ли ППП. По всей видимости, это связано с большим ассортиментом эффективных и безопасных препаратов (как инъекционных, так и пероральных), снижающих УГК. Если в конце 80-х годов XX века различия между группами ППП и без ППП по уровню HbA_{1c} достигали 3%, то в исследовании Н. Murphy и соавт. [15] эти различия составили не более 0,7%. В связи с перечисленным очевидна важная роль дополнительных факторов, таких как табакокурение и прием лекарственных препаратов, влияющих на частоту формирования ВПР у плодов от женщин с СД [17].

Значение фолатов для нормального течения беременности и развития плода и роль фолатного дефицита в формировании материнской и детской заболеваемости и смертности определяет необходимость создания оптимального фолатного статуса на этапе ППП и продолжения дотации фолиевой кислоты (ФК) во время беременности [18]. Однако внедрение программ повышения уровня фолатов в период зачатия с помощью пропаганды здорового питания или обогащения пищевых продуктов не дало ожидаемого результата в снижении частоты формирования дефектов нервной трубки (ДНТ). Дотация ФК в виде лекарственных препаратов, напротив, оказалась эффективным методом снижения риска формирования ДНТ и других ВПР. В Северной Европе и Скандинавии увеличение потребления женщинами синтетической ФК на этапе прегавидарной подготовки привело к снижению частоты формирования ДНТ на 16%. Данные Национального Итальянского института здоровья подтверждают, что прием 400 мкг/сут ФК до беременности и во время нее уменьшает частоту формирования аномалий эмбриогенеза мозга, сердца, мочевыделительной системы, образования расщелины верхнего неба, дефектов конечностей, дефектов больших артерий и омфалоцеле. Добавки ФК сокращают риск развития синдрома Дауна, врожденных пороков сердца, челюстно-лицевых дефектов. В ряде исследований показано, что дополнительный прием ФК благоприятно влияет на течение беременности и весоростовые показатели плода. У пациенток с полиморфизмом генотипа *MTHFR* применение препаратов ФК вместе с витаминами В₆ и В₁₂ снижает уровень гомоцистеина и предотвращает развитие осложнений, связанных с гипергомоцистеинемией (ГГЦ) [19].

К. Оуата и соавт. [20] изучили эффективность ФК в качестве средства для профилактики пороков развития у эмбрионов с использованием модели СД у мышей. СД индуцировали введением самкам стрептозотоцина (вещество, токсичное для β-клеток поджелудочной железы), после чего проводили оплодотворение. С 6-го по 10-й день гестации мышам основной группы вводили ФК в дозе 3 мг/кг, в то время как животные группы контроля получали физиологический раствор. На 18-й день гестации выполнялось морфологическое исследование плода. Частота развития ДНТ, сердечно-сосудистой системы и аномалий скелета в группе контроля составила 28,4, 28,5 и 29,7% соответственно, в то время

Таблица 2. Основные положения ПГП в исторической перспективе [6, 7, 10, 16]

Мероприятия в рамках ПГП (общие подходы)	1976—1990	2010
Контрацепция	Рекомендовать применение контрацептивов	Рекомендовать эффективный метод контрацепции вплоть до достижения оптимального уровня HbA_{1c}
Оптимизировать контроль УГК	Объяснить важность хорошего контроля УГК. Обучить самоконтролю УГК в домашних условиях	Цель — максимально приблизиться к целевому диапазону HbA_{1c} без клинически значимых эпизодов гипогликемии При самоконтроле УГК (4—7 точек в день) достижение УГК натощак менее 6 ммоль/л и уровня менее 8 ммоль/л после приема пищи
Диета	Рекомендовать употребление углеводов во время основных приемов пищи и перекусов. Провести беседу о вреде курения и ожирения	Рекомендации по диете дополняются рекомендациями по физической нагрузке, внедряется структурированное обучение пациента Направить пациентку к диетологу для объяснения необходимости регулярного употребления небольших порций углеводов с низким гликемическим индексом Обучение правилам снижения массы тела при индексе массы тела (ИМТ) более 27 кг/м ² Рекомендовать регулярные физические упражнения Беседа о необходимости отказа от табакокурения и употребления алкоголя. Обучить правилам по изменению образа жизни при СД
Обследование для выявления осложнений СД	Оценить возможность беременности в свете имеющихся осложнений СД	Мультидисциплинарный подход Консультация и наблюдение офтальмологом при наличии диабетической ретинопатии Консультация и наблюдение нефрологом при наличии протеинурии или снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) Оценка состояния сердечно-сосудистой системы, при необходимости направление к кардиологу
Скрининговое обследование для выявления и оценки напряженности иммунитета к вирусу краснухи	Не применимо	Изложение в доступной форме сведений о рисках, связанных с беременностью, у больных СД/ожирением, которые можно значительно уменьшить путем проведения ПГП: для плода — невынашивание беременности, ВПР, мертворождение, гибель новорожденного, макросомия; для матери — преэклампсия, преждевременные роды, кесарево сечение; прогрессирование осложнений СД
	Обучить пациентку мониторингу базальной температуры для определения оптимального времени для зачатия	Не применимо
Диагностика и лечение гинекологических заболеваний	Диагностировать и пролечить гинекологические заболевания, в том числе ранее выявление и лечение бесплодия	Направление к акушеру-гинекологу, специализирующемуся на ведении беременности у больных СД Оценка акушерского риска Дальнейшее обучение и помощь

как в группе ФК — 6, 2,5 и 12,5% соответственно. В области заднего мозга у мышей с индуцированным СД отмечалось усиление апоптоза, ФК оказывала протективный эффект. ФК не влияла на УГК, следовательно, на модели СД у животных ФК продемонстрировала независимый от УГК протективный в отношении развития пороков развития плода эффект [20].

Ввиду того что у детей, родившихся от женщин, больных СД, риск развития ДНТ выше, чем в общей популяции, всем женщинам с нарушениями углеводного обмена при планировании беременности рекомендуется включать ФК в качестве медикаментозного компонента ПГП. В исследовании J. Roland и соавт. [21], в котором участвовали 535 женщин с СД-1 и СД-2, показано, что добавление ФК наряду с адекватной нормализующей УГК терапией и снижением массы тела при ожирении является независимым фактором, уменьшающим риск формирования ВПР (для ФК отношение шансов 0,3).

В соответствии с последними рекомендациями (2015 г.) специализированной рабочей группы Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO) всем женщинам, планирующим беременность, рекомендуется ежедневный прием ФК в дозе 400 мкг (0,4 мг) в течение как минимум 30 дней до зачатия и на протяжении всего I триместра беременности. В то же время наличие факторов риска (ФР) развития ДНТ у плода обуславливает необходи-

мость назначения ФК в дозе 4000 мкг (4 мг) по той же схеме. К таким ФР относят наличие ДНТ у плода в одну из предшествующих беременностей, ДНТ у партнера или родственников I степени родства, СД, лечение эпилепсии вальпроевой кислотой или карбамазепином, прием антагонистов ФК (метотрексат, сульфаниламиды и т.д.). Таким образом, больным СД рекомендуется прием ФК в дозе не менее 4000 мкг (4 мг) в сутки за 30 дней до планируемого зачатия и на протяжении I триместра беременности [22]. ФК является водорастворимым витамином и в случае избытка выводится из организма с мочой. В настоящее время нет данных о том, что прием ФК в дозе 5 мг во время беременности причиняет какой-либо вред матери или плоду. Опасения относительно приема высоких доз этого витамина возникали в связи с возможным маскированием симптомов витамин В₁₂-дефицитной анемии. В этом случае ФК, улучшая диагностируемые в повседневной практике гематологические показатели, маскирует неврологические осложнения, которые могут прогрессировать в отсутствие терапии. Однако витамин В₁₂-дефицитная анемия чаще встречается у пожилых людей и редко у женщин репродуктивного возраста. В США не отмечено увеличения частоты развития этого осложнения после начала обязательного обогащения зерновых продуктов ФК. В нескольких исследованиях, посвященных этой проблеме, также не обнаружено подобных рисков [23].

По современным представлениям курсовой прием ФК в дозе до 5000 мкг (5 мг) в сутки в течение 30 дней до беременности и в I триместре беременности безопасен для плода [24].

Большинство монопрепаратов ФК содержат не более 1 мг активного вещества в 1 таблетке, и для достижения указанной суточной дозы необходим прием не менее 4 таблеток, что не способствует соблюдению схемы терапии. При использовании многокомпонентных препаратов, содержащих ФК, стремление к ее оптимальной дозировке сопровождается опасностью передозировать другие компоненты. Таким образом, оптимальным является монопрепарат, содержащий 5 мг ФК (фолацин, «Ядран», Хорватия) [23].

Помимо прочих положительных эффектов препарата фолацин в рамках прегравидарной подготовки следует выделить способность снижать уровень гомоцистеина, что важно у больных с ГЦ и привычным невынашиванием беременности. В исследовании Т.А. Плужниковой [25] под наблюдением находились 130 женщин с невынашиванием в анамнезе, средний возраст $31,3 \pm 5,3$ года, обратившихся в Центр профилактики и лечения невынашивания беременности с целью обследования и лечения по поводу репродуктивных потерь. Женщины были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 77 женщин с выявленной ГЦ, 2-ю группу — 53 женщины с нормальным уровнем гомоцистеина. Прегравидарная подготовка проводилась с учетом выявленных причин невынашивания беременности. С целью коррекции ГЦ женщинам назначался препарат фолацин, который содержит 5 мг ФК. Препарат назначался по 1 таблетке в день на протяжении 1 мес, после чего проводилось контрольное определение уровня гомоцистеина. Средний уровень гомоцистеина после лечения составил $6,9 \pm 0,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Применение фолацина позволило снизить уровень гомоцистеина на 37% от исходного. Исследование гемостаза показало, что у 57,1% женщин с ГЦ, по данным коагулограммы, выявлены нарушения: у $64,0 \pm 5,4\%$ гиперагрегация тромбоцитов (39,6 ± 6,7% в контрольной группе), нарушение фибринолиза у 16,1%, признаки гиперкоагуляции — у 1,8%. Для коррекции гиперагрегации тромбоцитов к назначению фолацина добавлялись антиагреганты (курантил, тромбоасс), а при гиперкоагуляции — антикоагулянты (фраксипарин). Исследование показало, что ГЦ играет важную роль в генезе невынашивания беременности. У женщин с ГЦ имеется высокая частота потери беременности. Чаще всего причиной ГЦ у женщин с репродуктивными потерями является дефект в гене *MTGFR*, который часто сочетается с другими генами тромбофилии (89,3%). Мутация гена *MTGFR* у женщин с ГЦ встречается почти в 2 раза чаще, чем у женщин с нормальным уровнем гомоцистеина (70,3% в 1-й группе и 38,2% во 2-й группе). У 63,3% женщин генетический дефект метионинового цикла имеет гетерозиготное нарушение. Для коррекции ГЦ у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе может успешно использоваться препарат фолацин, содержащий 5 мг ФК. У 64% женщин ГЦ сопровождается нарушением в тромбоцитарном звене гемостаза, что обуславливает необходимость своевременной ее диагностики и лечения [25].

К показаниям к применению препарата фолацин относятся лечение и профилактика дефицита ФК на фоне несбалансированного или неполноценного питания; лечение и профилактика анемий на фоне дефицита ФК: макроцитарной гиперхромной анемии, анемии и лейкопении, вызванных лекарственными средствами и ионизирующей радиацией, мегалобластной анемии, пострезекционной анемии, сидеробластной анемии в пожилом возрасте, анемий, связанных с болезнями тонкой кишки, спру и синдромом мальабсорбции; лечение и профилактика анемий при беременности и грудном вскармливании; при беременности — профилактика развития ДНТ у плода; продолжительное лечение антагонистами ФК (метотрексат, комбинация сульфаметоксазола и триметоприма), противосудорожными препаратами (фенитоин, примидон, фенobarбитал). К возможным побочным эффектам препарата относятся аллергические реакции: развитие кожных высыпаний, зуда, эритемы, бронхоспазма, а также симптомы нарушения функции желудочно-кишечного тракта, такие как анорексия, тошнота, вздутие живота, горечь во рту. Следует помнить о важных лекарственных взаимодействиях фолацина: при одновременном применении с хлорамфениколом, неомици-

ном, полимиксинами, тетрациклинами всасывание ФК уменьшается; при одновременном применении ФК уменьшает эффекты пероральных контрацептивов, этанола, сульфасалазина, циклосерина и глутетимида, метотрексата, фенитоина, примидона, хлорамфеникола; применение ФК может снизить в плазме уровень фенobarбитала, фенитоина или примидона и вызвать эпилептический припадок; снижение или изменение абсорбции возможно при одновременном применении колестирамина и ФК, поэтому ФК следует принимать за 1 ч до или через 4–6 ч после колестирамина. Пациенты, находящиеся на гемодиализе, нуждаются в повышенных количествах ФК. При длительной применении ФК, особенно в высоких дозах, возможно снижение концентрации в крови витамина B_{12} (цианкобаламин). Длительное применение препарата рекомендуется комбинировать с приемом витамина B_{12} [26].

Табакокурение, употребление алкоголя и ряда лекарственных препаратов повышают риск формирования ВПР (тератогенный эффект). Если женщина не планирует беременность, воздействие указанных факторов на ранних сроках случайно наступившей беременности может иметь тяжелые последствия для будущего ребенка. В случае планирования беременности вероятность, что женщина продолжит курить, употреблять алкоголь и принимать потенциально опасные препараты на ранних сроках беременности существенно уменьшается. Ожирение также ассоциировано с 2–3-кратным повышением риска формирования ВПР, а также перинатальной заболеваемости и смертности. В связи с этим больным СД женщинам рекомендуется к моменту наступления беременности достичь ИМТ < 27 кг/м². Кроме того, в настоящее время многие больные СД-1 или СД-2 репродуктивного возраста принимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и статины — препараты с доказанной эффективностью в плане снижения риска развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений СД. Кроме того, нередко при СД-2 принимают пероральные сахароснижающие препараты или инкретины. В отношении влияния этих препаратов на развитие плода либо недостаточности данных, либо известно, что они дают тератогенный эффект. В связи с этим указанные препараты при планировании беременности рекомендуется отменить и заменить их разрешенными при беременности [27].

Одно из крупных наблюдательных исследований по оценке эффективности ППП у женщин, больных СД, провели Н. Murphy и соавт. из Кембриджского университета [17]. Исследователи создали региональную междисциплинарную команду специалистов, которая осуществляла ППП. Всем больным СД женщинам, информация о которых собиралась из областного регистра больных СД и у врачей первичной лечебной сети, ежегодно на протяжении года рассылался специально разработанный информационный листок с рекомендациями по ППП и контактами координатора по ППП. При первичной диагностике беременности всех женщин в исследуемом регионе в период с 10.01.06 по 31.09.09 ставили на учет, заполняли специальную форму для оценки качества лечения СД, наличия дополнительных ФР и факта проведения ППП.

В течение трехлетнего периода наблюдения в регистр занесена информация по 680 беременностям у больных СД, проживающих в зоне интереса исследования. У женщин с СД частота запланированных беременностей оказалась одинаковой и составила 50%. До беременности к специалистам команды ППП обратилась 181 (27%) женщина, или 31% больных СД-1 и 20% больных СД-2, т.е. больные СД-1 уделяли внимание ППП значительно чаще, чем больные СД-2 ($p = 0,0009$). В среднем эти женщины приходили на 3 визита в рамках ППП. Среди 499 больных, которые не обращались к специалистам команды ППП в рамках исследования, 157 (32%) до зачатия консультировались по вопросам планирования беременности. У женщин, которые решили не обращаться к команде экспертов по вопросам ППП, значительно чаще встречалось ожирение или избыточная масса тела, контроль УГК (при анализе уровня HbA_{1c}) был хуже как перед наступлением беременности, так и во время нее, чаще встречались осложнения СД (рети-, невро- и нефропатия), а также значительно чаще наступала незапланированная беременность (62,5% против 9%); специально подготовленный и разосланный информационный

листок по ПГП прочитали только 14,9% (против 43,6% в группе ПГП) из них, ФК (5 мг) в рамках ПГП принимали 26,7% (против 88,2% в группе ПГП). Получавшие консультации в рамках ПГП женщины раньше вставали на учет по беременности (70% на сроке до 8 нед), у них констатировался лучший контроль УГК, хотя даже в этой группе женщин уровень HbA_{1c} перед наступлением беременности достигал целевого (т.е. менее 6,1% в соответствии с действовавшими к концу проведения исследования рекомендациями экспертов Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании, NICE 2008 г.) лишь у 17,8%. Однако следует отметить, что в последних (2015 г.) рекомендациях NICE уровень HbA_{1c} перед зачатием менее 6,5% обозначен как целевой; отмечается, что это достижимая без тяжелых эпизодов гипогликемии точка [16].

Анализ исходов беременности позволяет оценить эффективность программы ПГП. В группе пациенток, которые обращались за консультацией к специалистам команды ПГП, отмечено два тяжелых нежелательных явления (НЯ): ВПР в одном случае и мертворождение — в другом. В группе женщин, которые не обращались к команде ПГП, — 32 тяжелых НЯ: 23 случая ВПР, 6 случаев мертворождения и 3 смерти новорожденных. Всего тяжелые НЯ зарегистрированы в 1,3% случаев в группе ПГП и в 7,8% во 2-й группе ($p=0,009$). Частота развития других НЯ (преждевременные роды, избыточная по отношению к гестационному сроку масса тела плода, необходимость в оказании помощи в условиях отделения для новорожденных) в группах оказалась сопоставимой. Анализ факторов, влияющих на исходы беременности у больных СД женщин, выявил, что в отличие от общей популяции возраст к моменту зачатия, количество беременностей в анамнезе, ожирение, этническая принадлежность и социально-экономические факторы не имели самостоятельного значения. К независимым прогностическим факторам неблагоприятного исхода беременности относились качество контроля УГК и отсутствие ПГП. Таким образом, реализация ПГП в условиях клинической практики подтвердила свою эффективность [17].

Достижения в области лечения больных СД-2 за последние 10 лет и ПГП позволили существенно улучшить исходы беремен-

ностей у женщин данной категории. В то же время при анализе результатов исследования Н. Murphу и соавт. [14, 15] необходимо отметить, что даже среди внимательно относящихся к своему здоровью и здоровью будущего ребенка больных СД-1 женщин, которые обратились к специалистам команды ПГП, только у 10% уровень HbA_{1c} находился в рекомендованном (NICE) диапазоне, в группе женщин, проигнорировавших возможность качественной ПГП, — у 5%. Для сравнения этот показатель у больных СД-2 составил 32 и 16,5% соответственно. Лишь незначительного числа больных до или во время беременности проводилось лечение с применением инсулиновой помпы, длительный мониторинг УГК также не используется на практике для подбора оптимальной терапии. Таким образом, несмотря на улучшение качества подготовки к беременности, достичь оптимального контроля УГК у таких больных не удавалось, что не позволяло в полной мере минимизировать риск развития осложнений беременности. В крупном исследовании (Швеция), проведенном более 20 лет, в котором проводился анализ 5000 беременностей, также постулировалось, что СД-1 ассоциируется с повышением риска нежелательных акушерских исходов и перинатальной патологии [9]. За прошедшие 20 лет достигнуты существенные успехи в оказании помощи и ПГП таких больных, однако для оптимальной подготовки требуются усилия как врача, так и пациентки.

Таким образом, ориентировка больных СД женщин на планирование беременности и ПГП может существенно уменьшить связанные с беременностью риски, в первую очередь риск формирования ВПР. Больным СД женщинам к моменту зачатия рекомендуется длительное время оптимально контролировать УГК (целевой уровень HbA_{1c} перед зачатием <6,5%), на протяжении 1 мес до зачатия и на протяжении I триместра беременности принимать ФК в высокой дозе — 4000 мкг (4 мг) в сутки (при таком курсовом применении доза 5 мг эффективна и безопасна) а также отказаться от табакокурения, употребления алкоголя, приема потенциально тератогенных препаратов и при необходимости снизить массу тела (целевой ИМТ <27 кг/м²).

ЛИТЕРАТУРА

- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14.
doi:10.1016/j.diabres.2009.10.007
- Shawe J, Smith P, Stephenson J. Use of contraception by women with type 1 or type 2 diabetes mellitus: 'it's funny that nobody really spoke to me about it'. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011;16(5):350-358.
doi:10.3109/13625187.2011.597896
- Pedersen LM, Tygstrup I, Pedersen J. Congenital malformations in newborn infants of diabetic women. Correlation with maternal diabetic vascular complications. *Lancet.* 1964;1(7343):1124-1126.
doi:10.1097/00006254-196410000-00018
- Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, Leese GP, Mires GJ, Murphy DJ. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2006;6:30.
doi:10.1186/1471-2393-6-30
- Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1920-1925.
doi:10.2337/dc07-0278
- Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K. Prevention of malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care.* 1983;6(3):219-223.
doi:10.2337/diacare.6.3.219
- Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, Yeshaya A, Samuel N, Karp M. Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control: A comparative study. *Am J Obstet Gynaecol.* 1986;155(2):293-297.
doi:10.1016/0020-7292(87)90271-2
- Mills JL, Knopp RH, Simpson JL, Jovanovic-Peterson L, Metzger BE, Holmes LB, Aarons JH, Brown Z, Reed GF, Bieber FR. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycaemic control during organogenesis. *N Engl J Med.* 1988;318(11):671-676.
doi:10.1016/0020-7292(89)90576-6
- Kitzmilller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Pre-conception care of diabetes: glycaemic control prevents congenital anomalies. *JAMA.* 1991;265(6):731-736.
doi:10.1001/jama.265.6.731
- Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ.* 1990;301(6760):1070-1074.
doi:10.1136/bmj.301.6760.1070

11. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Preconception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1991;77(6):846-849. doi:10.1016/0020-7292(92)90749-9
12. Willhoite MB, Bennert HW Jr, Palomaki GE, Zaremba MM, Herman WH, Williams JR, Spear NH. The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes. The experience of the Maine Diabetes in Pregnancy Program. *Diabetes Care.* 1993;16(2):450-455. doi:10.2337/diacare.16.2.450
13. Cousins L. California diabetes and pregnancy Programme: a statewide collaborative program for the pre-conception and prenatal care of diabetic women. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1991;5(2):443-459. doi:10.1016/s0950-3552(05)80106-3
14. Temple RC, Aldridge VJ, Murphy HR. Prepregnancy care and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1744-1749. doi:10.2337/dc05-2265
15. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, Soo SC, Kelly S, Lim B, Randall J, Thompssett S, Temple RC. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2514-2520. doi:10.2337/dc10-1113
16. NICE guideline 63: diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications in pregnancy from the pre-conception to the postnatal period (last update 2015). Accessed May 24, 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>
17. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, Soo SC, Kelly S, Lim B, Randall J, Thompssett S, Temple RC. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2514-2520. doi:10.2337/dc10-1113
18. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992;327(26):1832-1835. doi:10.1097/00006254-199306000-00005
19. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Применение фолиевой кислоты в процессе прегаивидарной подготовки и во время беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2015;15(1):24-31.
20. Oyama K. Folic acid prevents congenital malformations in the offspring of diabetic mice. *Endocr J.* 2009;56(1):29-37. doi:10.1507/endocrj.K08E-180
21. Roland JM, Murphy HR, Ball V, Northcote-Wright J, Temple RC. The pregnancies of women with Type 2 diabetes: poor outcomes but opportunities for improvement. *Diabet Med.* 2005;22(12):1774-1777. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01784.x
22. Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine. Best practice in maternal-fetal medicine. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;128(1):80-82. doi:10.1016/j.ijgo.2014.10.011
23. Гродницкая Е.Э. Фолицин в профилактике дефектов нервной трубки. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2010;LIX(3):87-91.
24. Richard KM, Peters P. Vitamins, minerals and trace elements. Folic acid. In: Schaefer C, Peters P, Miller RK, eds. *Drugs During Pregnancy And Lactation: Treatment Options And Risk Assessment.* (Third Edition). Academic Press; 2015.
25. Плужникова Т.А. Опыт применения фолицина у женщин с репродуктивными потерями и гипергомоцистеинемией. *Проблемы репродукции.* 2008;2:77-79.
26. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фолицин, АО «Ядран» Галенский Лабораторий (Хорватия), регистрационное удостоверение №ЛС-001513 от 10.08.2010. Ссылка активна на 24.05.2016. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=86760&t=
27. Temple R. Preconception care for women with diabetes: is it effective and who should provide it? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(1):3-14. doi:10.1016/j.bpobgyn.2010.10.001

Поступила 06.06.2016

Читайте в следующем номере:

- Нарушение всасывания — ведущий клинический признак болезни тонкой кишки
- Критерии отбора больных резистентной артериальной гипертензией для симпатической денервации почек
- Легочная реабилитация как эффективный метод оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких с метаболическим синдромом