

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
1-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

**З. В. ЗАБАРОВСКАЯ**

# **НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Монография в двух частях

## **Часть 1**

**Гормонально-метаболические изменения  
при физиологически протекающей беременности.  
Эндокринологическая помощь и принципы обучения  
беременных женщин при нарушениях углеводного обмена**



Репозиторий БГМУ

**Забаровская, З. В.** Нарушение углеводного обмена во время беременности : монография в 2 ч. Ч. 1. Гормонально-метаболические изменения при физиологически протекающей беременности. Эндокринологическая помощь и принципы обучения беременных женщин при нарушениях углеводного обмена / З. В. Забаровская. – Минск : БГМУ, 2010. – 142 с. – ISBN 978–985–528–222–9.

Изложены литературные данные и результаты многолетнего исследования, посвященного изучению здоровья беременных женщин с различными нарушениями углеводного обмена. Обобщены патогенетические механизмы формирования факторов риска развития гестационного сахарного диабета и механизмы его декомпенсации. Представлены классификации нарушений углеводного обмена, адаптированные к современным требованиям диабетологии, определена тактика врача при различных нарушениях углеводного обмена, представлены новые сведения о ведении беременности с учетом принципов доказательной медицины.

Предназначена для врачей эндокринологов, акушеров-гинекологов, врачей-интернов, клинических ординаторов, субординаторов и студентов старших курсов медицинских университетов.

Табл. 32. Ил. 35. Библиогр. назв. 252.

Утверждено Советом Бел. гос. мед. универ.

**Р е ц е н з е н т ы:**

зав. каф. эндокринологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, д-р мед. наук, проф. Л. И. Данилова; зав. каф. акушерства и гинекологии Белорусского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, проф. Л. Ф. Можейко

## Список сокращений

АДА (ADA) — Американская диабетологическая ассоциация  
АКТГ — адренокортикотропный гормон  
АТ к ТПО — антитела к тиреоидной пероксидазе  
АТ к ЩЖ — антитела к ткани щитовидной железы  
ВОЗ (WHO) — Всемирная организация здравоохранения  
ГКС — глюкокортикостероиды  
ГСД — гестационный сахарный диабет  
ДГЭА — дегидроэпиандростерон  
ДФ — Диабетическая фетопатия  
ИЛ (IL) — Интерлейкин  
ИМТ — индекс массы тела  
ИР — инсулинорезистентность  
ИРИ — иммунореактивный инсулин  
ИФР (IGF) — инсулиноподобный фактор роста  
ЙДЗ — йоддефицитные заболевания  
ЛГ — лютеинизирующий гормон  
МС — метаболический синдром  
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе  
ОХС — общий холестерин  
пГСД — прегестационный сахарный диабет  
ПТТГ — пероральный тест толерантности к глюкозе  
РДС — респираторный дистресс-синдром  
РИА — радиоиммунный анализ  
СД — сахарный диабет  
св.Т4 — свободный тироксин  
св.Т3 — свободный трийодтиронин  
СЖК — свободные жирные кислоты  
ТГ — триглицериды  
ТТГ — тиреотропный гормон  
УЗИ — ультразвуковое (сонографическое) исследование  
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон  
ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности  
ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности  
ФПН — фетоплацентарная недостаточность  
чПЛ — человеческий плацентарный лактоген  
чХГ — человеческий хорионический гонадотропин

## Введение

В настоящее время во всем мире отмечается устойчивый рост числа заболеваний эндокринной системы, обусловленный целым рядом факторов, в том числе изменением демографической ситуации, неблагоприятной экологической обстановкой, увеличением количества аутоиммунных заболеваний, особенностями питания современного человека, а также выраженной психологической перегрузкой и гиподинамией [WHO, 1999, 2008; ADA, 2004, 2008].

Среди эндокринопатий особое место занимают нарушения углеводного обмена. Количество пациентов с сахарным диабетом удваивается, каждые 10 лет и в настоящее время составляет 250 миллионов. Согласно прогнозам экспертов к 2025 году общая распространенность диабета может достичь 334 миллионов человек, что составит 6,3 % населения земного шара [И. И. Дедов и соавт., 2007; UKPSD, 1998; Генеральная Ассамблея ООН, 2006]. Аналогичная ситуация наблюдается и в Республике Беларусь [Официальные статистические сборники Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 1997–2009]. По данным за 2008 год количество зарегистрированных пациентов с сахарным диабетом составляет 198 955 человек [Стат. отчетность ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»].

Среди пациентов с сахарным диабетом более половины — женщины, из них 35 % в фертильном возрасте, в связи с чем проблема сахарного диабета и беременности относится к одной из самых актуальных в клинической эндокринологии. Ежегодно число женщин с различными нарушениями углеводного обмена в Республике Беларусь составляет 1,5–2,0 % от общего числа беременных [Г. И. Герасимович, О. М. Овсянкина, 1997; З. В. Забаровская и соавт., 2004]. Данная ситуация диктует необходимость пересмотра и разработки новой тактики оказания помощи беременным женщинам с нарушениями углеводного обмена, что поможет улучшить показатели здоровья пациенток и новорожденных.

Нарушения углеводного обмена при гестации классифицируются как прегестационный сахарный диабет (диабет, существовавший до беременности) и гестационный сахарный диабет (диабет, выявленный во время беременности). Частота прегестационного сахарного диабета при беременности составляет около 0,5 %, в то время как гестационный сахарный диабет доминирует и составляет более 90 % в группе беременных с нарушениями углеводного обмена [Н. Ю. Арбатская и соавт., 2004; ACOG, 2001; N. W. Cheung, K. Byth, 2003; K. Cypryk et al., 2008; M. Ekelund et al., 2010].

Прегестационный сахарный диабет является одним из наиболее опасных экстрагенитальных заболеваний, при котором высок риск для здоровья и жизни матери и плода. Гипергликемия и связанные с нею метаболические нарушения влияют на развитие перинатальных осложнений, таких как самопроизвольные аборт, преждевременные роды, гипоксия и внутриутробная гибель плода, частота неонатальной гипогликемии, респираторный дистресс-синдром, а также развития у плода пороков, нередко не совместимых с жизнью [M. B. W. Leung et al., 2004; A. A. L. Kaissi et al., 2008; A. Cherif et al., 2008]. В данном издании прегестационному сахарному диабету мы уделили меньше внимания, поскольку эта патология достаточно широко рассматривается в современной литературе.

Особое место при анализе нарушений углеводного обмена при беременности следует уделять гестационному сахарному диабету. Так, известные исследования касаются в основном этиологической характеристики этой патологии. Механизмы развития гестационного сахарного диабета остаются предметом спора, определяются взаимоотношения между инсулинорезистентностью и бета-клеточной функцией. В настоящее время отсутствует общепринятый унифицированный подход к диагностике гестационного сахарного диабета. Различные организации по изучению проблемы гестационного сахарного диабета (WHO, ADA, EASD, ADIPS, NDDG) предлагают отличающиеся варианты скрининга и диагностических критериев нарушений углеводного обмена во время беременности. Неоспорим тот факт, что оценку степени риска развития гестационного сахарного диабета должен выполнять акушер-гинеколог в период планирования беременности либо при постановке на учет беременной женщины [B. E. Metzger et al., 1998; WHO, 1999; ADA 2000–2004; A. L. Trujillo, L. Jovanovic, 2008].

Медико-социальная значимость проблемы нарушений углеводного обмена во время беременности требует разработки на научной основе конкретных рекомендаций по двум направлениям — планирование и ведение беременности при прегестационном сахарном диабете и установление факторов риска, профилактики и подбора адекватных лечебных мероприятий при гестационном сахарном диабете.

Решению данной проблемы посвящена эта работа, основанная на анализе литературных данных и собственном многолетнем опыте ведения пациенток с патологией эндокринной системы.

# Глава 1

## Физиологически протекающая беременность с точки зрения эндокринолога

С точки зрения врача-эндокринолога беременность — это сложное метаболическое состояние, характеризующееся резкими изменениями в секреции гормонов, возрастанием запросов по утилизации клетками богатых энергией соединений, необходимых для нормального развития плода и течения гестации [1–5].

### 1.1. Гормональный статус при физиологическом течении беременности

Во время беременности в организме женщины появляются новые ткани и органы, выполняющие гормональные функции (синтез, секреция, регуляция активности гормонов): децидуальная ткань, плацента, синцитиотрофобласт (наружный слой) и цитотрофобласт (внутренний слой). Происходит изменение активности других эндокринных органов: увеличивается секреция гипофизом пролактина (ПРЛ), меланостимулирующего гормона (МСГ), гормона роста (СТГ), тиреотропного (ТТГ) и адренокортикотропного (АКТГ) гормонов; подавляется секреция фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов [3, 5–8] (рис. 1.1).

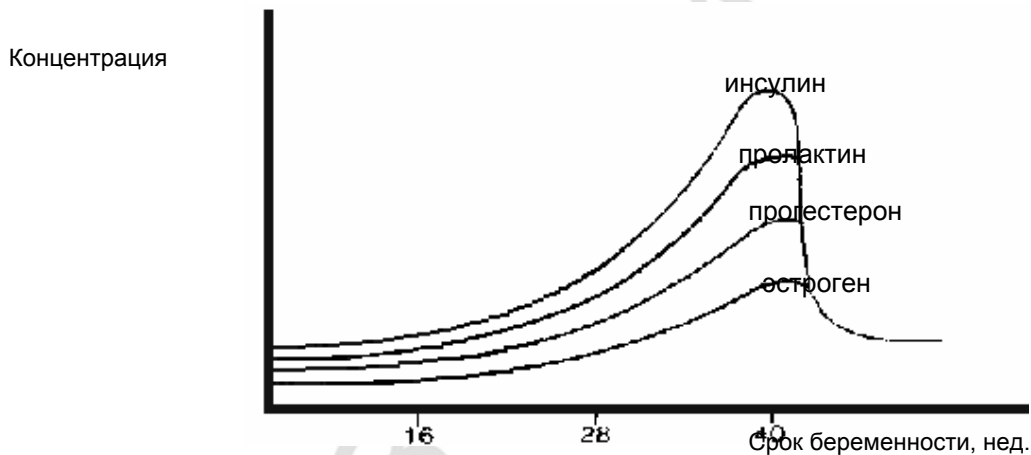


Рис. 1.1. Гормональные изменения при физиологически протекающей беременности (G. M. Besser, H. J. Bodansky, 1990) [8]

В то же время активизируется секреторная деятельность эндокринных желез, что приводит к повышению уровня эстрогенов, прогестерона, человеческого хорионического гонадотропина (чХГ), человеческого плацентарного лактогена (чПЛ), тестостерона, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов [1, 3, 6, 9].

При физиологически протекающей беременности в организме женщины осуществляется ряд приспособительных реакций, направленных на обеспечение оптимального развития плода, сохранение нормального функционирования органов и систем беременной. Во время гестации усиливаются или ослабляются механизмы адаптации, которые способствуют адекватному гомеостазу в системе мать–плацента–плод. Имеющиеся у женщины заболевания и возникшие осложнения беременности могут увеличивать адаптивные реакции, которые выходят

за рамки физиологических либо способствуют компенсации неблагоприятных адаптационных перестроечных процессов или их срыву. Одной из важнейших областей данных изменений является нарушение углеводного обмена. Во время беременности возрастает потребность в инсулине, что способствует повышению активности бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы и развитию физиологической инсулинорезистентности. В случае дисфункции компенсаторных трансформаций при гестации происходит развитие патологических состояний в организме как женщины, так и развивающегося плода. Одним из таких состояний является гестационный сахарный диабет (ГСД) [2, 10–13].

### 1.2. Эндокринная функция плаценты

Плацента является органом, обеспечивающим развитие плода. В 1905 г. Halban's впервые отметил эндокринную функцию плаценты, что послужило началом активного изучения изменений в организме женщины во время беременности [1, 10, 14–16]. Данная функция обусловлена выработкой предшественников гормонов, продукцией их окончательных форм, транспортировкой гормонов и активной регуляцией гормоногенеза с целью создания необходимой концентрации гормонов по обе стороны фетоплацентарного барьера. Плацента сформирована за счет ассоциации между эндометрием (со стороны матки) и хорионом (наиболее удаленной оболочкой зародыша) [1–3]. Физиологическая роль плаценты заключается в транспорте питательных веществ, газов и конечных продуктов обмена между матерью и плодом; синтезе и секреции белковых (чХГ, чПЛ) и стероидных (эстрогены, прогестерон) гормонов; поддержании иммунологического барьера (через действие тестостерона, глюкокортикоидов, чПЛ); регуляции гомеостатических механизмов организма матери и плода; участии в процессах белкового синтеза (обеспечение роста плода) и антитоксических процессах; регуляции перекисного окисления и свертываемости крови (процессы коагуляции на уровне клетки) [1, 3, 9, 11] (рис. 1.2).

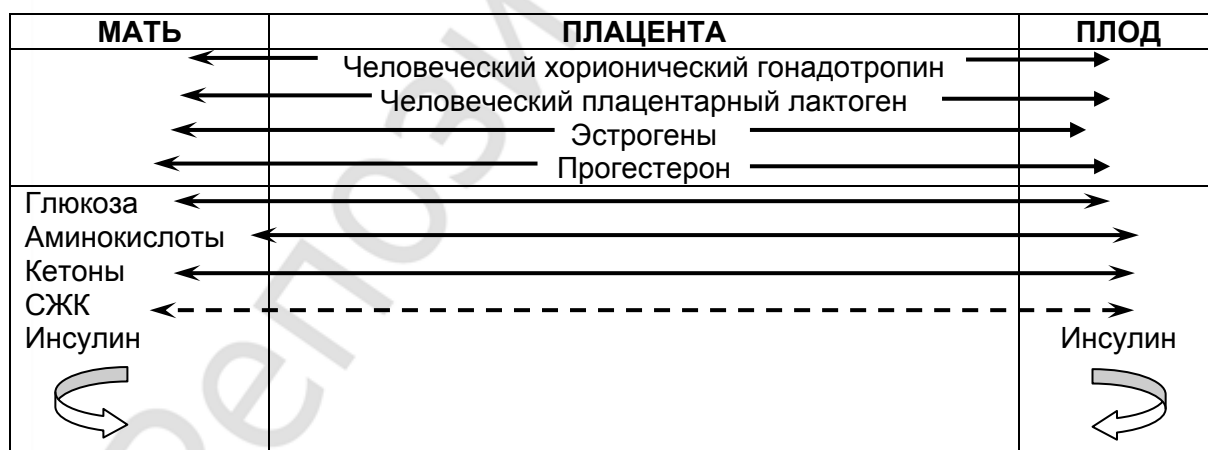


Рис. 1.2. Обмен гормонов и метаболитических субстратов во время беременности (В. М. Кэттайл, 2001) [10]

Гормоны, продуцируемые плацентой, очень схожи с гормонами гипоталамуса (гипоталамоподобные гормоны: гонадотропный рилизинг-гормон, кортикотропный рилизинг-гормон, тиреотропный рилизинг-гормон, соматостатин) и ги-



пофиза (гипофизарноподобные гормоны: хорионический кортикотропин, чХГ, чПЛ, АКТГ), однако роль указанных плацентарных факторов еще не вполне определена, они могут действовать паракринным путем, как гипоталамические и гипофизарные аналоги. В настоящее время в плаценте обнаружено 15 гормонов различного назначения [17].

В период беременности плацента (децидуа) продуцирует большое количество цитокинов: интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), колониестимулирующий фактор-1 (КСФ-1); рилизинг-гормона, факторов роста: инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), эпидермальный фактор роста (ЭФР), фактор роста тромбоцитов (ФРТ), фактор роста фибробластов (ФРФ), трансформирующий фактор роста-бета (ТФР-β); ингибина и активина, которые необходимы для роста и развития плода, а также иммунных взаимоотношений материнского организма с плодом с целью сохранения беременности [17]. Интерлейкин-6 и тумор-некротизирующий фактор (ТНФ) стимулируют продукцию чХГ, ИФР-1, ИФР-2, которые принимают участие в развитии беременности [18]. ИФР-1 продуцируется плацентой, обеспечивает рост и развитие плода за счет регуляции питательных субстратов через плаценту. Связывающий инсулиноподобный фактор роста-1 образуется в децидуа, ингибирует развитие и рост плода за счет связывания ИФР-1. В 1992 году В. Н. Osborn отметил прямую корреляцию массы плода и темпов его развития с ИФР-1, и обратную — со связывающим инсулиноподобным фактором роста-1 [19]. Эпидермальный фактор роста синтезируется в трофобласте, а также вовлекается в дифференциацию цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. В плаценте происходит образование ингибина (определяется в синцитиотрофобласте, синтез стимулируется плацентарными простагландинами E2 и E2a) и активина, которые принимают участие в продукции чХГ, гонадотропного рилизинг-гормона и стероидов (активин — стимулятор, ингибин — тормозит образование). В 1989 году F. Petraglia указал, что активин и ингибин принимают участие в эмбриогенезе (образуются на ранних сроках гестации), а также в местных иммунных реакциях [20].

В настоящее время открыто более 30 растворимых плацентарных белков (с различной молекулярной массой и биохимическим составом аминокислот), которые обеспечивают транспорт веществ к плоду. При гестации вырабатываются специфические для беременности белки, среди них выделяют бета-1-гликопротеин (SP1), эозинофильный основной протеин — рМВР, растворимые белки РР1-20, мембраносвязывающие белки и ферменты [17]. В 1971 году профессором Ю. С. Татариновым был открыт трофобласт-специфический бета-1-гликопротеин (β1-гликопротеин, или SP1), который отражает функциональную активность трофобласта, его содержание во время беременности увеличивается как и уровень чПЛ [17]. Роль эозинофильного основного протеина (рМВР) в настоящее время окончательно не выяснена, однако предполагается, что он способствует сокращению матки, а также оказывает детоксицирующее и противомикробное действие [17].

Плацента играет важную роль в регуляции передачи питательных веществ к зародышу. Энергетическими материалами во время беременности является: глюкоза, аминокислоты, липиды (триглицериды, холестерин, свободные жирные

кислоты частично проникают через плаценту), гормоны плаценты (эстрогены, прогестерон, чПЛ), обеспечивающие энергетическую потребность фетоплацентарной системы [1, 10].

### 1.2.1. ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН

Человеческий хорионический гонадотропин представляет собой результат взаимодействия половых стероидных гормонов (прогестерон, эстрогены), цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, КСФ-1), рилизинг-гормона, факторов роста (ИФР-1, ЭФР, ФРТ, ФРФ, ТФР-β), ингибина и активина [17].

Первый в организме появляется плацентарный гормон чХГ, на 8-й день после овуляции и через день после имплантации. По биохимическим параметрам чХГ идентичен СТГ, ЛГ и частично подобен ТТГ (рис. 1.3) [1, 3, 21, 22].

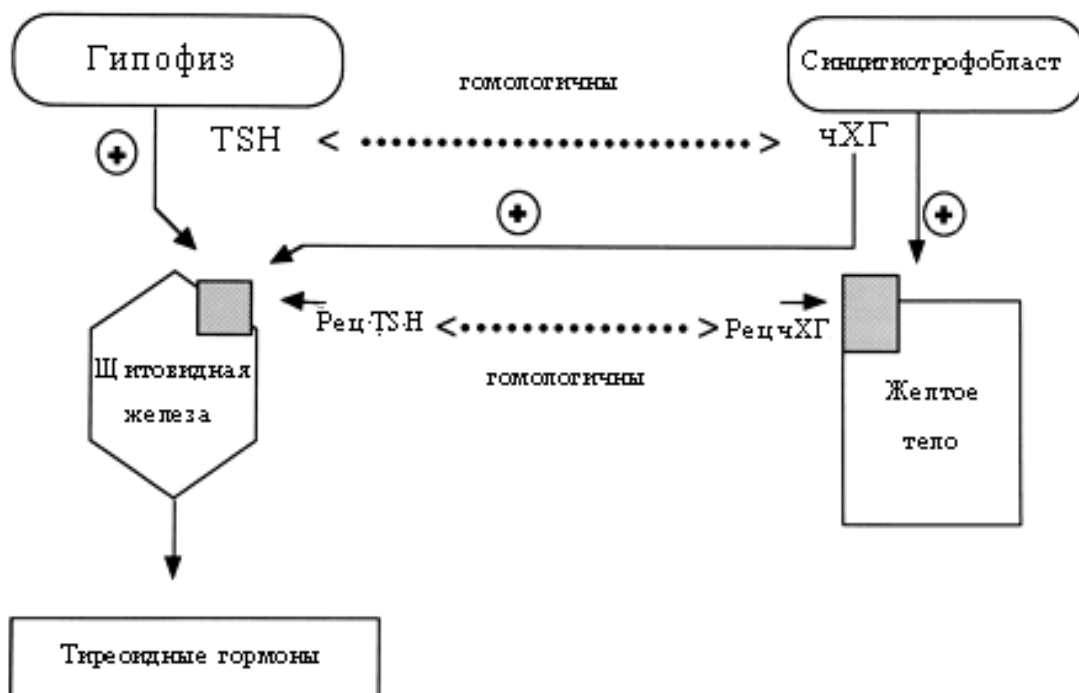


Рис. 1.3. Гомологичное взаимодействие человеческого хорионического гонадотропина и тиреотропного гормона (D. Glinoer, 1997) [23]

Подобно гипофизарным гонадотропинам, чХГ является гликопротеином с молекулярной массой 40 кДа, молекула состоит из двух субъединиц — альфа и бета, которые отличаются по аминокислотному составу. Одинаковую альфа-субъединицу имеют чХГ, ЛГ, ФСГ и ТТГ, в то же время бета-субъединица специфична для каждого из приведенных выше гормонов [11, 22–23]. Ген, отвечающий за синтез альфа-субъединицы чХГ, расположен на 6-й хромосоме; бета-субъединица имеет 6 генов на 19-й хромосоме, срок жизни ее составляет около 24 часа [24–25]. Помимо двух субъединиц, нативная молекула чХГ содержит углеводные компоненты, которые представлены галактозой, маннозой и сиаловой кислотой [1]. Синтез чХГ осуществляется клетками синцитиотрофобласта плаценты. Установлено, что клетки зиготы на стадии восьми бластомеров способны к синтезу данного гормона. Ко времени достижения зиготой (бластоцистой)

полости матки синтезируется такое количество чХГ, которое необходимо для предотвращения атрезии желтого тела.

Таким образом, главная функция чХГ состоит в поддержании существования желтого тела до 7 недель беременности, пока плацента не начнет продуцировать прогестерон в количествах, достаточных для нормального течения беременности. Наряду с инсулиноподобными ростовыми факторами чХГ способствует усиленному выделению материнского инсулина и стимулирует липолиз, чем обеспечивает адекватный транспорт глюкозы и аминокислот для интенсивного роста плода [5, 6, 11, 26]. Данный гормон стимулирует стероидогенез в надпочечниках плода, способствует дифференцировке клеток Лейдига, развитию яичников, а также фетоплацентарного метаболизма стероидов [1, 11].

При физиологическом развитии эмбриона уровень чХГ в крови матери удваивается каждые 2 дня. Содержание чХГ с 8-го дня беременности неуклонно возрастает, достигает максимума к 60–80 дням гестации, затем снижается и держится на протяжении оставшихся сроков беременности на уровне 15000–20000 МЕ (рис. 1.4).

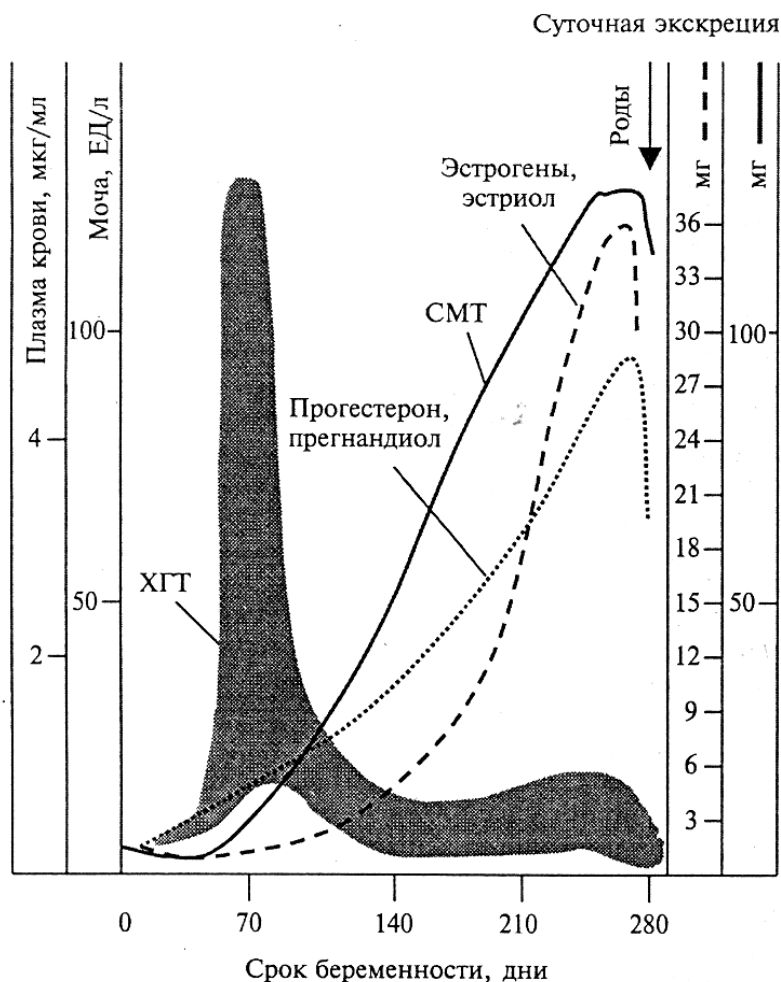


Рис. 1.4. Динамика секреции человеческого хорионического гонадотропина, прогестерона и эстрогенов при физиологически протекающей беременности (Р. Маргу, 1993) [11]

Второе повышение уровня чХГ наблюдается между 210 и 240 днями беременности: отмечается повышение его уровня до 30 000–50 000 МЕ/л. Данный гормон исчезает из материнского организма в ранний послеродовой период (на

1-й неделе после родов) [3, 11]. В настоящее время существует большой выбор аналитических систем для определения чХГ в моче, чувствительность которых варьирует от 30–50 МЕ/л до 200–500 МЕ/л; для получения более точного результата необходимо определять содержание чХГ в утренней порции мочи. Для количественного определения чХГ существуют радиоиммунный анализ (РИА), иммунорадиометрический (ИРМА) и иммуноферментный (ИФА), а также другие иммунологические методы. Показатели нормальной концентрации (референтные значения) чХГ при физиологическом течении гестации представлены в табл. 1.1.

Таблица 1.1

**Концентрация человеческого хорионического гонадотропина  
в зависимости от срока беременности**

Срок беременности	Концентрация чХГ в сыворотке крови, МЕ/л
3-я неделя	0–100
4-я неделя	60–1 000
5-я неделя	50–7 000
7-я неделя	500–60 000
9-я неделя	17 000–200 000
11-я неделя	34 000–250 000
13-я неделя	25 000–210 000
Первый триместр	45 000–200 000
Второй триместр	7 000–100 000
Третий триместр	2 000–60 000

В крови плода уровень чХГ в 10–20 раз ниже, чем в материнском организме. Уровень чХГ может увеличиваться более физиологических параметров при внематочной беременности, токсикозе беременных, врожденных пороках развития плода [5, 27] (табл. 1.2).

Таблица 1.2

**Средние показатели концентрации человеческого хорионического гонадотропина  
при скрининге врожденных пороков**

Срок беременности	Среднее значение концентраций чХГ, МЕ/л
15-я неделя	$41,3 \times 1\,000$
16-я неделя	$35,2 \times 1\,000$
17-я неделя	$23,6 \times 1\,000$
18-я неделя	$21,7 \times 1\,000$
19-я неделя	$20,7 \times 1\,000$
20-я неделя	$19,2 \times 1\,000$

Повышение уровня чХГ при отсутствии патологических состояний может отмечаться при многоплодной и пролонгированной беременности. Понижение концентрации гормона наблюдается при угрожающем или несостоявшемся выкидыше. Показаниями для определения уровня чХГ служат: ранняя диагностика беременности; нарушение функции плаценты при патологически протекающей беременности; диагностика пузырного заноса и хорионэпителиома, а также контроль за лечебной тактикой при фетоплацентарной недостаточности [3, 5, 9, 11, 28].

### 1.2.2. ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ЛАКТОГЕН

Через 3 недели после оплодотворения (с момента имплантации) клетки трофобласта синтезируют чПЛ, который поступает в материнский кровоток и быстро метаболизируется. Ряд исследователей называют чПЛ хорионическим соматомаммотропином или плацентарным гормоном роста, поскольку он обладает биологическими свойствами СТГ и ПРЛ [1, 3, 5]. Человеческий плацентарный лактоген действует на все виды обмена веществ у матери и плода, способствуя адаптационным механизмам, возникновению анаболических изменений в белковом обмене, а также обладает активностью ПРЛ, иммунологическими свойствами СТГ, лактогенным и лютеотропным эффектом, поддерживает стероидогенез в желтом теле яичников в первом триместре беременности [1, 3, 4]. Практически чПЛ не проникает через плаценту, его уровень в околоплодных водах в 8–10 раз ниже, чем в материнском кровотоке. Основная биологическая роль чПЛ заключается в регуляции углеводного и липидного обмена, в усилении синтеза белка в организме плода [1, 6, 17] (рис. 1.5).

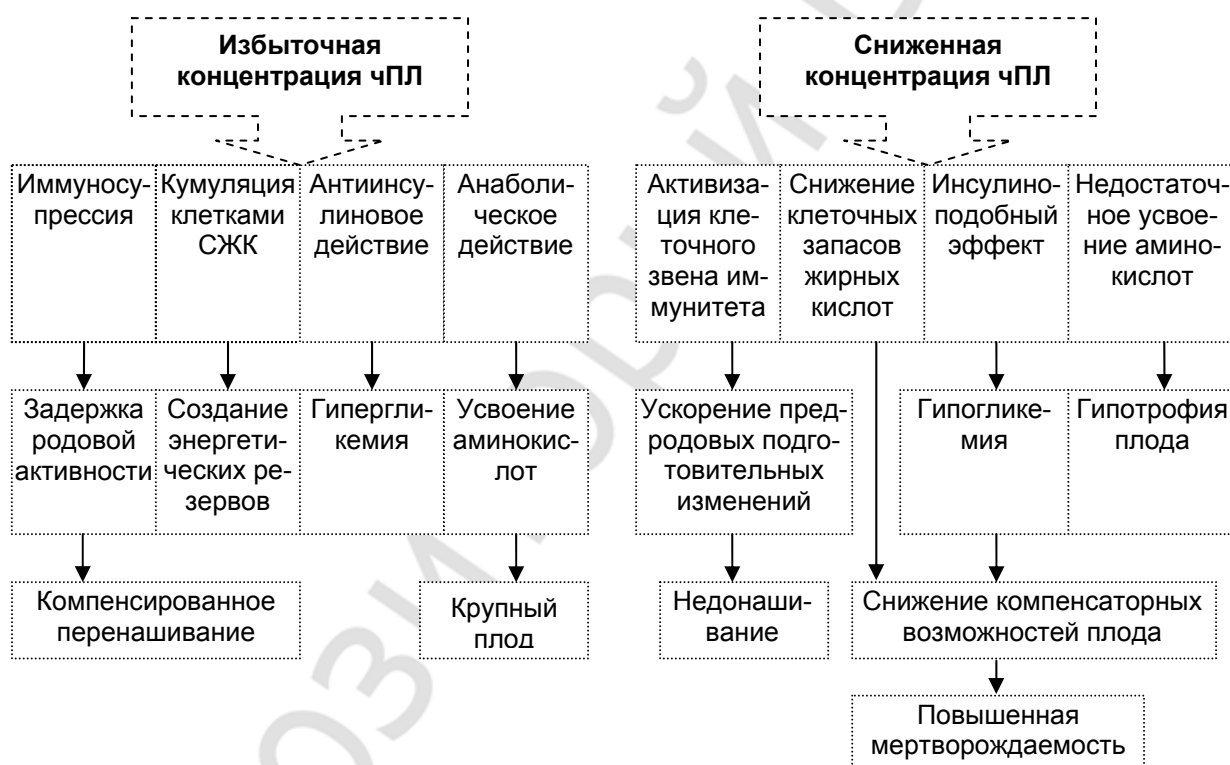


Рис. 1.5. Механизм действия на плод человеческого плацентарного лактогена (Н. В. Кобозева, В. И. Гурина, 1989) [29]

Одним из источников энергии для плода служат кетоновые тела. Человеческий плацентарный лактоген является антагонистом инсулина. Под действием чПЛ отмечается снижение эффективности инсулина, что способствует усилению кетогенеза. Данная особенность приводит к снижению утилизации глюкозы в материнском организме, это обеспечивает постоянное поступление глюкозы (основного источника энергии) к плоду. В то же время повышенный уровень инсулина в сочетании с увеличенной концентрацией чПЛ во время беременности обеспечивает усиленный синтез белка и стимулирует продукцию ИФР-1 [17].

В исследовании S. Handwerger (1991) выявлено, что чПЛ усиливает липолиз в адипоцитах, приводит к увеличению уровня циркулирующих в крови и внутриклеточных жидкостях свободных жирных кислот (СЖК) и глицерола [30]. Свободные жирные кислоты блокируют захват и использование глюкозы периферическими тканями и ингибируют важные ферментативные реакции, необходимые для гликолиза и метаболической утилизации глюкозы. Усиление липолиза под воздействием чПЛ приводит к образованию СЖК и глицерола, которые уменьшают утилизацию глюкозы и аминокислот в материнском организме, а также способствуют снижению возможностей плода использовать данные энергетические ресурсы [1, 10, 11].

Вариантом чПЛ является хорионический гормон роста (ХГР), который продуцируется синцитиотрофобластом. Данный гормон определяется в крови беременной женщины во втором триместре гестации, его содержание увеличивается до 36-й недели беременности. Биологическое действие ХГР сходно с действием чПЛ. В последнее время установлено, что эти гормоны принимают участие в регуляции уровня ИФР-1 [17, 31].

При физиологически протекающей беременности содержание чПЛ прогрессивно увеличивается с возрастанием срока гестации. Наибольший уровень этого гормона отмечается в третьем триместре беременности. Концентрация чПЛ во время беременности достигает максимума к 34–36-й неделе гестации. В то же время его максимальная концентрация регистрируется с 36–37-й недели беременности, в дальнейшем уровень стабилизируется, после 40–41-й недели гестации прогрессивно снижается. Концентрация чПЛ весьма вариабельна, индивидуальна, зависит от массы плода и числа плацент (при многоплодии).

В течение нескольких часов после родов уровень чПЛ в организме женщины быстро снижается. В акушерской практике показаниями для определения чПЛ являются: диагностика и уточнение характера фетоплацентарной недостаточности, гипоксия и гипотрофия плода [1, 11, 15, 27, 32,].

### **1.2.3. СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ ПЛАЦЕНТЫ**

Во время гестации в процессе стероидогенеза принимают участие ферментативные системы организма матери и плода, которые функционируют как единая система (мать–плацента–плод), поскольку определенных ферментов для стероидогенеза отсутствуют по отдельности в материнском организме, а также у плода. Указанные три ферментативные системы, дополняя друг друга, работают как единая функционирующая система. Фетоплацентарный комплекс способствует росту, развитию и функционированию плода, а также предрасполагает к выживаемости новорожденного в чужеродной среде после рождения. Эндокринное обеспечение данных функций определяется: продукцией стероидных гормонов надпочечниками плода, гонадами и плацентой; синтезом нейропептидов и полипептидных гормонов гипоталамо-гипофизарного комплекса плода, а также плацентой; действием гормонов щитовидной и поджелудочной желез плода и эндокринными изменениями в организме матери [1].

В течение второго и третьего триместра беременности плацентарная ткань начинает продуцировать стероидные гормоны (прогестерон, эстрогены). Вырабатывая эти гормоны, плацента становится автономной и не зависит от материн-

ских гонадотропинов. Синтез плацентой стероидных гормонов происходит при нормальном функционировании фетоплацентарного комплекса (продукция стероидных гормонов в плаценте и у плода взаимно дополняются). Холестерин служит продуктом стероидогенеза, поступает в плаценту от матери и превращается в прегненолон и прогестерон. Кора надпочечников беременной женщины продуцирует дегидроэпиандростерон (ДГЭА) — предшественник эстрогена и эстрадиола, а также кортизол, который проникает через плаценту, превращаясь в кортизон. Печень беременной женщины является источником холестерина, который служит основным компонентом синтеза прогестерона [17].

В надпочечниках плода прогестерон превращается сначала в прегненолон-сульфат, затем в дегидроэпиандростерон-сульфат и 16-альфа-гидроксиэпиандростерон-сульфит. Десульфатированные производные возвращаются в плаценту и трансформируются в 16-альфа-гидроксиандростендион и далее в 16-альфа-гидроксиандростендион. После ароматизации эти вещества превращаются в эстриол и эстрон [1, 29]. За счет высокой активности рецепторов плаценты, связывающих андрогены, образование андростендиона и тестостерона не высоко [1, 9, 11]. Особенности стероидогенеза в организме матери с учетом действия плаценты, а также у плода представлены на рис. 1.6.

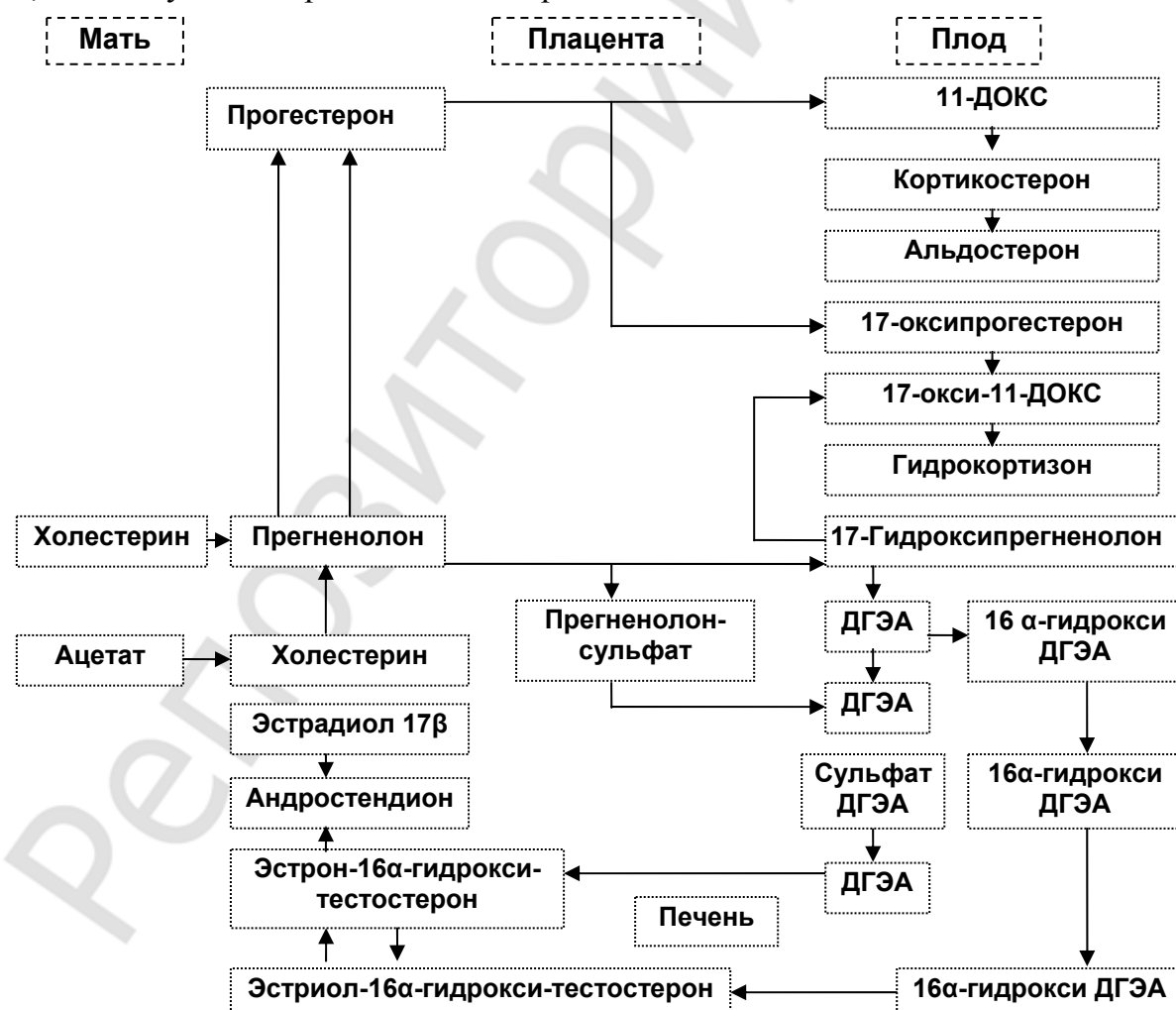


Рис. 1.6. Участие провизорных и фетальных органов в стероидосинтезе (Н. И. Цирельников, 1980) [29]

Необходимо отметить, что под действием стероидных гормонов во время гестации изменяются основные системы жизнедеятельности женщины: увеличивается сердечный выброс, объем циркулирующей крови, скорость клубочковой фильтрации мочи, дыхательный и минутный объем легких [11].

**Участие прогестерона в пролонгировании беременности.** Прогестерон и вся группа гестагенных гормонов (предшественники и дериваты прогестерона) подготавливают эндометрий к имплантации; обеспечивают пролонгирование беременности, воздействуя на центральную нервную систему (ЦНС), поддерживают сформированную доминанту гестации; способствуют накоплению в матке энергетических веществ; расслабляют гладкие мышцы, особенно маточные, делая их нечувствительными к окситоцину; стимулируют развитие концевых секреторных отделов молочных желез; оказывают иммунодепрессивное действие [1,11, 29, 33].

Под влиянием ЛГ прогестерон синтезируется гранулярными клетками и клетками желтого тела, плацентой и корой надпочечников. На ранних сроках беременности биосинтез прогестерона происходит в синцитиотрофобласте из холестерина, содержащегося в крови матери (рис. 1.7).

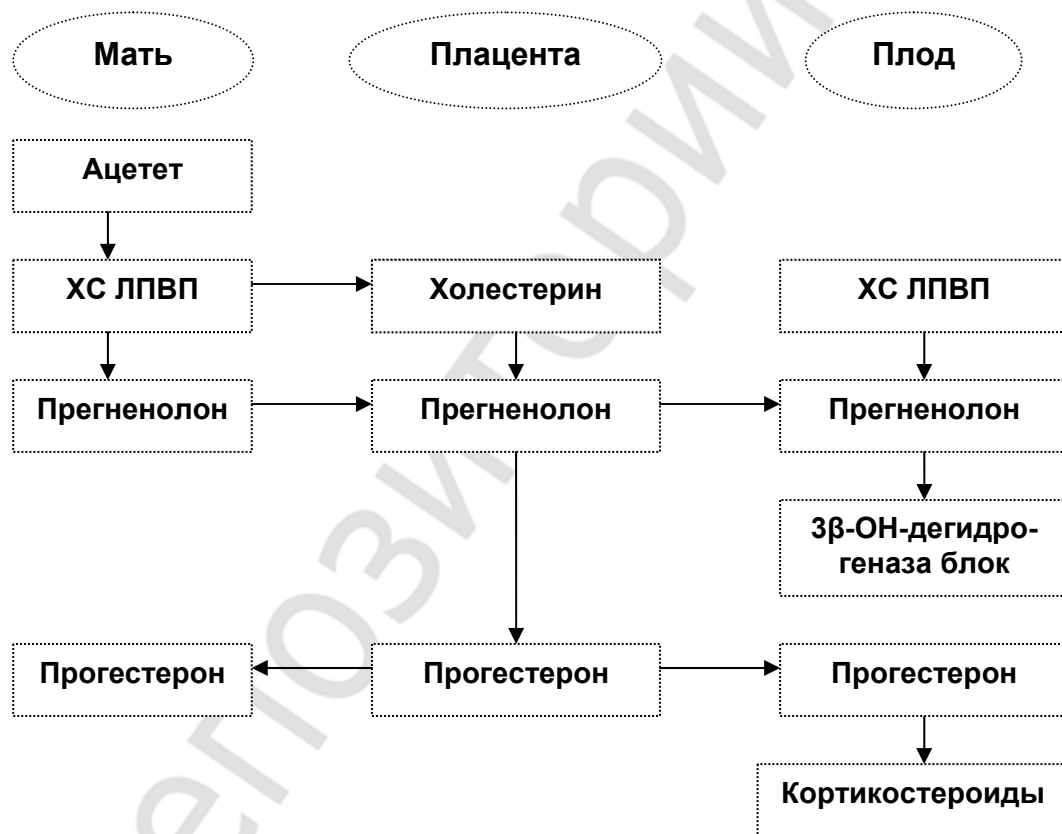


Рис. 1.7. Синтез прогестерона во время гестации (В. М. Сидельникова, 2007) [17];  
ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности

В течение первых 12 недель гестации синтез прогестерона сосредоточен в желтом теле, в дальнейшем осуществляется в плаценте; со второго триместра беременности — под действием чХГ и чПЛ [2, 29]. Плод не принимает прямого участия в биосинтезе прогестерона. В крови прогестерон находится как в сво-



бодном состоянии, так и соединении со связывающими белками (альбумин, транскортин). Период полураспада этого гормона составляет несколько минут; две трети гормона метаболизируются в печени и секретируются в мочу в виде свободного прегнандиола, глюкуронида прегнандиола и сульфата прегнандиола [1, 29, 33].

Установлено, что к 7–8-й неделе беременности содержание прогестерона возрастает в 2 раза, затем до 37–38-й недели повышается постепенно [3, 10, 29]. В своем исследовании E. Albrecht и G. J. Пере (1990) определили, что к концу беременности вырабатывается около 250 мг прогестерона в сутки, что в 10–15 раз превышает его синтез активным желтым телом [33]. Из плаценты прогестерон поступает в кровоток матери и только 20–25 % — к плоду. В организме беременной женщины прогестерон быстро метаболизируется и от 10 до 20 % выделяется с мочой в виде прегнандиола. В надпочечниках и печени плода прогестерон превращается в нейтральные стероиды, которые поступают в плаценту через кровоток плода и в дальнейшем через андростендион и тестостерон переходит в эстрогены [3, 5, 15].

Уровень прогестерона во время беременности может меняться патологически. Об угрожающем состоянии плода может свидетельствовать его повышение или снижение [10, 33].

**Влияние прогестерона на течение беременности.** Снижение уровня прогестерона опасно следующими состояниями:

- угроза прерывания беременности;
- самопроизвольные выкидыши в анамнезе;
- плацентарная недостаточность;
- старение плаценты.

Увеличение концентрации прогестерона может спровоцировать:

- патологическое увеличение массы плаценты;
- изосерологический конфликт;
- лабильное течение сахарного диабета с тяжелым кетоацидозом;
- хроническую почечную недостаточность (ХПН):
- интермитирующая стадия;
- терминальная стадия;
- перенашивание беременности.

При прогрессировании плацентарной недостаточности уровень прогестерона снижается на 50–89 % и для дальнейшего пролонгирования беременности требуется заместительная терапия [1, 27, 29]. При выраженных дегенеративных изменениях в плаценте, несовместимых с прогрессированием беременности (неразвивающаяся беременность), выработка прогестерона прекращается [1].

На протяжении беременности с целью диагностики фетоплацентарной недостаточности показано динамическое определение содержания прогестерона в крови [2, 15].

**Роль эстрогенов во время беременности.** Эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол) относятся к стероидным гормонам фетоплацентарного комплекса. Их биосинтез происходит в синцитиотрофобласте. Основным исходным материалом биосинтеза стероидных гормонов является холестерин, молекула которого

включает 27 атомов углерода и образуется из двууглеродных соединений, таких как ацетат. В процессе синтеза стероидов холестерин последовательно теряет углеродные атомы [1]. Пути биосинтеза стероидных гормонов представлены на рис. 1.8.

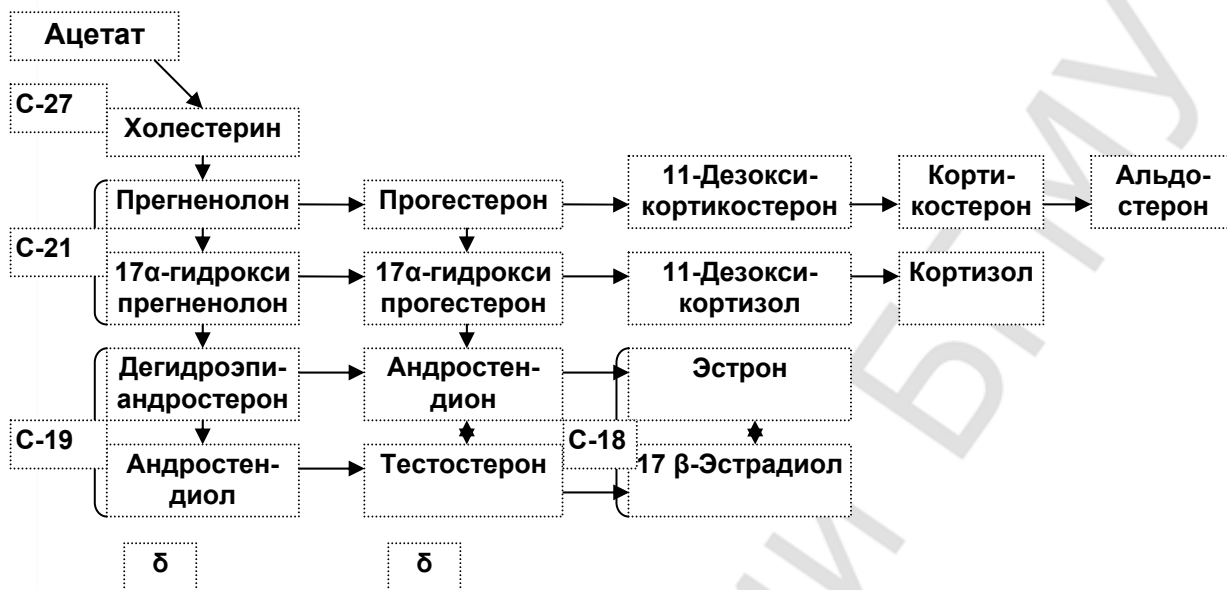


Рис. 1.8. Пути биосинтеза стероидных гормонов (С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе, 1998) [1]:

к С-21-стероидам относятся прогестины и кортикостероиды, к С-19-стероидам — андрогены, к С-18 — эстрогены; стероиды с двойной связью между 5 и 6 атомами углерода ( $\delta$ -стероидов) представлены в левой части схемы, а с двойной связью между 4 и 5 атомами ( $\delta$ -стероиды) — в правой

Основным предшественником эстрогенов является дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-сульфат); по данному параметру можно судить о состоянии фетоплацентарной системы [15, 27]. Для формирования достаточного набора половых стероидов во время беременности идет постоянное взаимодействие плода, плаценты и организма матери. Если для синтеза эстрогенов в плаценте необходимо поступление из организма плода или матери предшественников, то синтез прогестерона осуществляется из холестерина, поступающего из крови матери [1]. Установлено, что уровень эстрогенов при гестации в 400–1000 раз выше, чем у не беременных женщин [11, 29]. На содержание эстрогенов в моче беременной женщины и плода, а также в околоплодных водах влияют заболевания материнского организма и плода, при которых нарушается функция печени, почек, слизистой оболочки кишечника [3].

Эстрогены способствуют росту и дифференцировке тканей плода, воздействуют на иммунную систему женщины во время беременности, а также принимают участие в развитии родового акта, поскольку повышают уровень окситоцина за счет действия на соединительную ткань; вызывают размягчение шейки матки; стимулируют пролиферацию выводных протоков молочных желез [1, 3]. При заболеваниях печени у женщины во время беременности возможно ложное повышение количества эстрогенов за счет снижения их конъюгации. Истинное повышение уровня эстрогенов в крови у беременной женщины отмечается при

многоплодной беременности или макросомии плода. С целью диагностики состояния фетоплацентарного комплекса определяют уровень эстрогенов в крови [12, 27].

**Секреция эстрогена.** При физиологической беременности в первом триместре беременности фракция эстрогена E1 преобладает над другими эстрогенами. Эстрон начинает продуцироваться с 6–10-й недели беременности. Концентрации конъюгированного эстрогена между 12-й и 40-й неделями беременности не увеличивается, в то время как уровень неконъюгированного эстрогена на 24–41-й неделе беременности возрастает в 10 раз [1, 9]. Предполагается, что содержание этого гормона в амниотической жидкости отражает концентрацию эстрогена в крови плода [1, 29].

**Изменение эстрадиола при беременности.** Эстрадиол (E2) относится к стероидным гормонам, его синтез зависит от изменения концентрации ФСГ гипофиза. С точки зрения биосинтеза эстрадиол представляет производное холестерина; его непосредственными предшественниками являются андростендион и тестостерон. Более 98 % эстрадиола в кровотоке циркулирует в связанном с белками сыворотки крови состоянии, в основном в комплексе с секс-стероид-связывающим глобулином. Только небольшая его часть находится в свободной форме и является носителем гормональной биологической активности [1, 33]. В первом триместре беременности уровень эстрадиола соответствует его концентрации у не беременной женщины в период овуляции. Эстрадиол начинает продуцироваться с 6–8-й недели беременности. На 9–10-й неделе гестации при физиологически протекающей беременности уровень эстрадиола повышается в 12,5 раза, в дальнейшем постепенно увеличивается с тремя пиками концентрации: первый пик — в 23–24 недели; второй пик — в 35–36 недель; третий пик — в 39–40 недель беременности [1].

**Действие эстриола на организм матери и плода.** В организме беременной женщины доминирует основная фракция эстрогенов — эстриол (80–90 %), который синтезируется в плаценте при активном участии плода (в печени, надпочечниках, почках, легких), то есть в результате биосинтетического процесса, который демонстрирует взаимозависимость плода, плаценты и организма матери (рис. 1.9).

Эстриол в плаценте образуется из предшественников. Исходным материалом является ДГЭА-С, который образуется в фетальной зоне надпочечников и является основным стероидом надпочечников плода. Из ДГЭА-С (как фетального, так и материнского происхождения), попавшего в плаценту, формируется эстрон и эстрадиол и почти не образуется эстриол. Основным источником эстриола служит 16 альфа-гидроксидегидроэпиандростерона сульфат, образующийся в результате гидроксирования ДГЭА в печени и частично в самих надпочечниках плода. От плода 16 альфа-ОН-ДГЭА-С попадает в плаценту, где сульфатаза отщепляет от него боковую сульфатную цепь, а образовавшийся неконъюгированный ДГЭА ароматизируется в эстриол. Будучи секретирован в материнскую кровь и попав в печень, он конъюгируется с образованием сульфатов, глюкуронидов и сульфоглюкуронидов эстриола, которые и экскретируются с мочой матери [1].

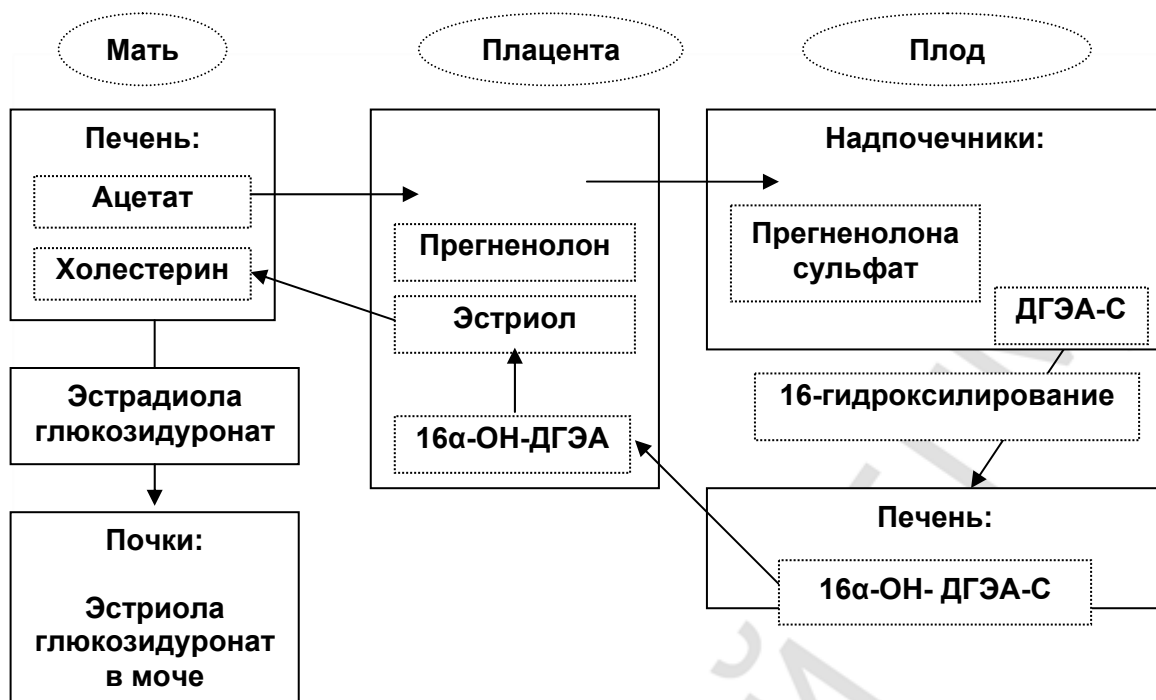


Рис. 1.9. Пути образования эстриола в поздние сроки беременности (С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе, 1998 [1]:

16-гидроксилирование идет частично в надпочечниках и частично в печени плода. 16 α-ОН-ДГЭА — 16 α-гидроксидегидроэпиандростерон; 16 α-ОН-ДГЭА-С — 16 α-гидроксидегидроэпиандростерона сульфат; ДГЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат

Данный гормон стимулирует рост, пролиферацию тканей, релаксацию матки, увеличивает активность энзимов, способствует накоплению гликогена и АТФ, то есть обеспечивает развитие плода [29]. В количественном соотношении с другими эстрогенами доминирует после 12–15-й недели гестации, при физиологическом течении беременности возрастает в 4 раза с 25-й недели гестации до 40-й. Снижение концентрации эстриола ЕЗ в первом триместре гестации вызывает угрозу прерывания беременности, во втором триместре — угрозу преждевременных родов (табл. 1.3) [29, 33].

Таблица 1.3

**Показатели нормальных уровней эстриола для пренатальной диагностики нарушений развития плода**

Срок беременности, нед.	Средняя концентрация эстриола, нмоль/л
15-я	4,3
16-я	4,8
17-я	5,5
18-я	6,4
19-я	7,1
20-я	8,2
21-я	10,4
22-я	13,1

Установлено снижение уровня эстриола при внутриутробной гипотрофии плода, гипоплазии его надпочечников, анэнцефалии, синдроме Дауна, внутриут-

робной инфекции, а также отмечено его низкое содержание за счет временного снижения функции надпочечников плода на фоне приема лекарственных средств — глюкокортикоидов (профилактика синдрома дыхательных расстройств) и антибиотиков [9, 29].

**Влияние плацентарных эстрогенов на уровень других гормонов.** Под влиянием плацентарных эстрогенов увеличивается продукция тироксинсвязывающего глобулина (повышенный синтез печенью), под действием которого увеличивается продукция СТГ, ТТГ и АКТГ. Эстрадиол стимулирует образование в печени в 2–3 раза большего количества кортизол-связывающего глобулина, что по принципу обратной связи повышает секрецию кортизола в надпочечниках беременной женщины. Кортизол относится к стероидным гормонам, вырабатывается пучковой зоной коры надпочечников. При беременности продуцируется в большей мере при участии надпочечников и печени плода, способствует развитию альвеолярного эпителия и секреции сурфактанта, которые вызывают расправлению легких при первом вдохе младенца. Концентрация кортизола в крови беременной женщины до 18–21-й недели беременности остается в тех же пределах, что и до беременности, в дальнейшем постепенно увеличивается в 18–21 неделю, 26–29 недель, 35–40 недель гестации, перед родами отмечается резкое повышение в результате «гестационного стресса» — сигнала к началу предродовой перестройки организма женщины [1, 11]. Кортизол активизирует процессы глюконеогенеза в печени и способствует повышению уровня гликемии. Гиперкортизонемия обладает наиболее мощным гипергликемизирующим эффектом, вызывает инсулинорезистентность и замедляет транспорт глюкозы к плоду. На протяжении беременности уровень АКТГ постепенно повышается, однако он не проникает через плаценту, в то время как глюкокортикоиды, минералокортикоиды, эстрогены, прогестерон легко проникают через плаценту; их повышение в материнском организме может способствовать развитию надпочечниковой недостаточности у плода [11, 29, 33]. Показаниями для определения уровня кортизола во время беременности являются: нарушение функционирования системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников; диагностика гипокортицизма и гиперкортицизма [1, 5, 11, 34].

### **1.3. Физиологические изменения углеводного обмена во время беременности**

При физиологически протекающей беременности отмечаются выраженные изменения в обменных процессах, происходящих в организме матери, а также секреции инсулина, что затрагивает углеводный обмен. Большое значение в изменениях метаболизма глюкозы во время беременности отводится инсулинорезистентности и изменению функции бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы материнского организма [4, 7, 35–37]. В исследовании М. И. Косовского и соавт. (1988), выполненном на крысах [38], а также в ряде других работ [39–42] определена высокая степень активности эндокринной части поджелудочной железы за счет более высокой чувствительности бета-клеток к глюкозе; усиления процессов биосинтеза инсулина; изменения архитектоники

островков в результате гиперплазии и гипертрофии, а также улучшения взаимодействия бета-клеток.

Энергетические потребности фетоплацентарной системы поддерживаются за счет глюкозы, содержащейся в крови женщины. В период беременности существенно меняется метаболизм глюкозы, что может способствовать нарушению течения гестации [43–45].

В первом триместре беременности выявляется активное поглощение глюкозы плацентой и снижение продукции глюкозы печенью, что служит причиной развития утренней гипогликемии. Глюкоза проходит через плаценту путем облегченной диффузии, в то время как инсулин через нее не проникает [7, 10, 45]. У плода уровень глюкозы примерно на 0,6–1,1 мМ/л ниже, чем в материнском организме [46, 36]. К 10–12 неделям беременности поджелудочная железа плода начинает секретировать инсулин и глюкагон [29]. В 16–28 недель беременности в организме женщины снижается чувствительность к инсулину, и уровень глюкозы резко возрастает в связи с уменьшением депо гликогена в печени. Это способствует интенсивной продукции глюкозы печенью [2, 4, 36].

Во втором триместре беременности происходит постепенное увеличение резистентности к инсулину (физиологическая инсулинорезистентность) в результате повышения уровней пролактина, прогестерона, кортикостероидов. Это приводит к уменьшению связывания инсулиновых рецепторов, кроме того, за счет действия чПЛ и чХГ снижается пострецепторный эффект инсулина, что способствует окислению глюкозы и активности гликогенсинтетазы [3, 10, 12, 43]. Во втором триместре почти в 2 раза снижается потребление глюкозы, обусловленное инсулином, и на 200–300 % увеличивается ответ инсулина на глюкозу. Эти изменения позволяют на 80 % обеспечить глюкозой энергетические потребности плода [47, 48]. В этот период гестации отмечается повышение уровня постпрандиальной гликемии (после приема пищи) с развитием компенсаторной гиперинсулинемии, усиление липолиза, наблюдается повышение базального уровня инсулина, увеличение инсулин-секреторной ответной реакции на прием пищи [7, 36, 45].

В третьем триместре беременности инсулиноопосредованная стимуляция утилизации глюкозы тканями на 50–70 % ниже, чем у не беременной женщины [36]. По данным P. W. Aldoretta и W. W. Hay (1995) потребность в глюкозе плода и плаценты составляют около 150 г, скорость метаболизма в материнском организме увеличивается на 300 калорий в сутки [49]. Отмечается снижение супрессивного действия инсулина на глюконеогенез (образование новых молекул глюкозы) и гликогенолиз (разрушение гликогена) в печени, что способствует повышенному высвобождению глюкозы и повышению уровня гликемии [1, 10, 45].

Таким образом, у женщины при физиологическом течении беременности отмечается снижение утренней тощаковой гликемии, выявляется склонность к кетоацидозу за счет повышенной потребности в углеводах, во втором триместре беременности развивается физиологическая инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией.

### 1.3.1. ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ГОРМОНОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В МАТЕРИНСКОМ ОРГАНИЗМЕ

Выделяют 4 основных типа эндокринных островковых клеток поджелудочной железы:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , pp. Основную массу составляют бета-клетки островков Лангерганса, которые содержат инсулин и его предшественники, а также амилин, необходимый для пролиферации данных клеток (табл. 1.4).

Таблица 1.4

Краткая характеристика клеток в островках Лангерганса поджелудочной железы человека [6, 35]

Тип клетки	Относительное содержание, %	Образующийся гормон
A (или $\alpha$ )	20–25	Глюкагон
B (или $\beta$ )	70–80	Инсулин
D (или $\delta$ )	5–10	Соматостатин
pp:		Пептиды:
– F (I тип)	2–5	– панкреатический полипептид
– D1 (II тип)		– вазоактивный интестинальный полипептид

В бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы имеются другие гормональные соединения (гастрин, тиреолиберин), но гормонами, уровень которых меняется во время физиологически протекающей беременности, являются только инсулин и глюкагон [35, 50].

Основная функция инсулина заключается в регуляции уровня глюкозы в крови. Сущностью данного действия является утилизация глюкозы в инсулин-независимых тканях (печень, мышцы, жировая ткань). Инсулин повышает проницаемость мышечных и жировых клеток для глюкозы, аминокислот, СЖК, стимулирует перемещение калия, кальция, магния, органического фосфора; участвует в метаболизме поступающих продуктов питания, процессе роста и дифференцировки тканей; оказывает анаболическое действие, обладает антикатаболическими свойствами (табл. 1.5) [1, 6, 34, 51].

Таблица 1.5

Биологическое действие инсулина (Х. Шамбах, Г. Кнаппе, В. Карол, 1988) [51]

Основной биологический эффект	Компонент	Длительность
Ускорение трансмембранного транспорта	Глюкоза Аминокислоты СЖК Ионы: калий, магний, фосфор Нуклеотиды	Минуты–часы
Активация синтеза	ДНК РНК	Дни
Антагонизм в отношении некоторых катаболических гормонов:	Катаболические гормоны	Часы
стимуляция синтеза	белки липиды гликоген	Часы
торможение синтеза	протеолиз липолиз кетогенез гликогенолиз глюконеогенез	Часы

Глюкагон выступает как антагонист инсулина, выделяется в кровь воротной вены, повышает уровень гликемии, оказывает гликогенолитическое действие (в основном в печени); усиливает печеночную продукцию глюкозы; стимулирует секрецию инсулина посредством гликемии (косвенная стимуляция и быстрая прямая стимуляция); обладает кетогенным действием за счет повышения содержания СЖК; оказывает инотропное влияние на миокард [35, 51].

Таким образом, в первом триместре беременности увеличивается секреция инсулина, снижается чувствительность к этому гормону, выявляется уменьшение уровня глюкагона. При гестации концентрация инсулина выше, чем у не беременных женщин. На фоне приема пищи нарушается толерантность к глюкозе и уровень гликемии снижается на 10 %. Во втором триместре возрастает концентрация инсулина и изменяется соотношение инсулин/глюкагон в результате гипертрофии бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, развивается физиологическая инсулинорезистентность, увеличивается концентрация фетоплацентарных гормонов (табл. 1.6) [4, 10, 35, 45, 52].

Таблица 1.6

**Воздействие некоторых факторов на секрецию инсулина и глюкагона  
(И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 2003) [35]**

Фактор	Влияние на	
	секрецию инсулина	секрецию глюкагона
<i>Островковые гормоны:</i> – инсулин – глюкагон – соматостатин	– стимулирует – стимулирует – тормозит	– тормозит – не оказывает – тормозит
<i>Пищевые вещества:</i> – глюкоза – аминокислоты – жирные кислоты	– стимулирует – стимулирует – стимулирует	– тормозит – стимулирует
<i>Гормоны желудочно-кишечного тракта:</i> – желудочный ингибиторный пептид – гастрин – секретин – панкреозимин-холецистокинин	– стимулирует – стимулирует – стимулирует – стимулирует	– стимулирует – стимулирует – стимулирует – стимулирует
<i>Нейромедиаторы:</i> – ацетилхолин – катехоламины	– стимулирует – тормозят	– стимулирует – стимулируют
<i>Стрессы:</i> – физическая нагрузка – травмы – голодание	– тормозит – тормозит – тормозит	– стимулирует – стимулирует – стимулирует
<i>Ионы:</i> – низкий уровень калия – высокий уровень кальция	– тормозит – стимулирует	– стимулирует – тормозит
<i>Фармакологические средства:</i> – препараты сульфонилмочевины – 2-дезоксиглюкоза – D-манногептулоза – диазоксид	– стимулирует – тормозит – тормозит – тормозит	– не установлено – не установлено – не установлено – не установлено



Таким образом, при физиологическом течении беременности в организме женщины поддерживается постоянный уровень глюкозы в крови за счет совместного влияния инсулина и глюкагона. Однако более важная роль отводится инсулину, который в печени повышает запасы гликогена и тормозит продукцию глюкозы; в мышцах — увеличивает поглощение глюкозы и синтез гликогена, стимулирует синтез белка и препятствует его распаду; в жировой ткани — увеличивает поглощение глюкозы. Результатом действия инсулина на указанные ткани является снижение уровня глюкозы в крови, в основном за счет печеночного эффекта. При регуляции жирового обмена инсулин усиливает синтез жирных кислот (ЖК) в печени и жировой ткани; тормозит липолиз и кетогенез; способствует снижению в клетках триглицеридов и эфиров холестерина. Инсулин усиливает синтез и препятствует распаду мышечного белка; оказывает мощное анаболическое действие на организм женщины, может способствовать развитию макросамии плода за счет ростовых эффектов через опосредованное действие рецепторов инсулиноподобного фактора роста [1, 3, 5, 7, 11, 35, 43, 45].

### **1.3.2. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Резистентность к инсулину при беременности может способствовать выраженному нарушению углеводного обмена, ухудшать метаболический статус организма матери и плода и отрицательно влиять на нормальное течение гестации. Большое количество работ посвящено изучению механизмов, лежащих в основе развития инсулинорезистентности (ИР) во время беременности [26, 39, 40–41, 53–55].

Развивающаяся во время беременности ИР играет важную роль в облегчении транспорта глюкозы к плоду, стимулирует его рост и развитие. При относительной гипергликемии реализуется анаболическое действие инсулина в материнском организме, подготавливая его к лактации [3, 7, 46, 52, 56–57].

Во втором триместре беременности высокий уровень овариальных и плацентарных стероидов, а также повышенное образование кортизола корой надпочечников способствуют, при наличии беременности, развитию физиологической ИР [1, 12, 43, 58]. Установлено, что периферическая ИР, индуцированная гормонами плаценты, характеризуется тем, что повышение уровня ПРЛ, прогестерона, кортикостероидов приводит к уменьшению связывания рецепторов инсулина; гиперэстрогемия способствует связыванию инсулина рецептором; чХГ и чПЛ уменьшают пострецепторный эффект инсулина [3, 5, 10, 12, 42–43, 59]. После 28-й недели беременности ИР нарастает за счет диабетогенного эффекта плацентарных гормонов и прогестерона [39, 60]. К концу второго триместра беременности чувствительность к инсулину снижается на 50 %, что вызывает повышение количества глюкозы, поступающей к плоду в течение дня, путем трансплацентарной облегченной диффузии (через развитие относительной гипергликемии) [10, 36]. Физиологически протекающая беременность индуцирует постепенное снижение чувствительности к инсулину, увеличивая ИР к третьему триместру на 50 % и приближаясь к уровню ИР при сахарном диабете 2 типа при отсутствии беременности [12, 36, 52, 61–62]. Основными причинами развития ИР во время беременности считают [7, 11, 17, 41, 43]:

- гормональные изменения, связанные с беременностью, за счет контринсулярного действия ряда гормонов (ПРЛ, эстрадиол, кортизол), частично блокирующих эффекты инсулина;
- ухудшение капиллярного кровотока;
- уменьшение трансэндотелиального транспорта инсулина к клеткам-мишеням;
- пострецепторный дефект, связанный с нарушением фосфорилирования глюкозотранспортных белков (связан с ожирением до возникновения беременности).

В исследовании С. Bernard-Kargar (2001) рассматривается «пластичность эндокринной части поджелудочной железы», которая характеризуется способностью бета-клеток островков Лангерганса адаптироваться к повышенным потребностям в инсулине за счет увеличения их массы [63]. Вследствие ИР компенсаторно возрастает активность бета-клеток поджелудочной железы из-за их гипертрофии и гиперплазии. Изменение их массы при гестации происходит за счет плацентарных гормонов, но в большей степени за счет чПЛ [64]. Наблюдается трехкратное возрастание второй и третьей фазы секреции инсулина в последнем триместре при физиологически протекающей беременности. Пик концентрации базального инсулина во время беременности приходится на 28–32-ю неделю гестации, что согласуется с пиком секреции основных диабетогенных гормонов (табл. 1.7) [1, 10, 12, 13, 43].

Таблица 1.7

**Гормоны, нарушающие углеводный обмен при беременности  
(D. B. Carr, S. Gabbe, 1998) [13]**

Гормон	Срок, на который приходится максимум концентрации, нед. беременности	Диабетогенное действие
Пролактин	10-я	Слабое
Эстрадиол	26-я	Очень слабое
Плацентарный лактоген	26-я	Среднее
Кортизол	26-я	Очень сильное
Прогестерон	32-я	Сильное

Таким образом, на основании вышеприведенных данных можно утверждать, что при физиологическом течении беременности в организме женщины во втором триместре гестации развивается физиологическая ИР, которая возрастает во втором триместре беременности, и особенно (в 2 раза) в течение третьего триместра гестации.

### **1.3.3. ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АНТЕНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ОНТОГЕНЕЗА**

Развитие поджелудочной железы начинается на 3–4-й неделе эмбриональной жизни — происходит из одного дорсального и двух вентральных выпячиваний эмбриональной кишечной стенки. В сроке 4,5–5 месяцев развития плода поджелудочная железа представлена большим количеством островков, большинство из которых отпочковалось от стенки протока [35]. Проведенные гистохимические реакции указывают на резкое снижение содержания гликогена

в островковых клетках вплоть до его полного исчезновения, низкое содержание РНК, увеличение содержания белка, что свидетельствует об активизации процессов гранулообразования и выведения секрета [29]. На 8–9-й неделе внутриутробного развития в поджелудочной железе эмбриона выявляются 4 основных типа клеток островков Лангерганса (рис. 1.10).

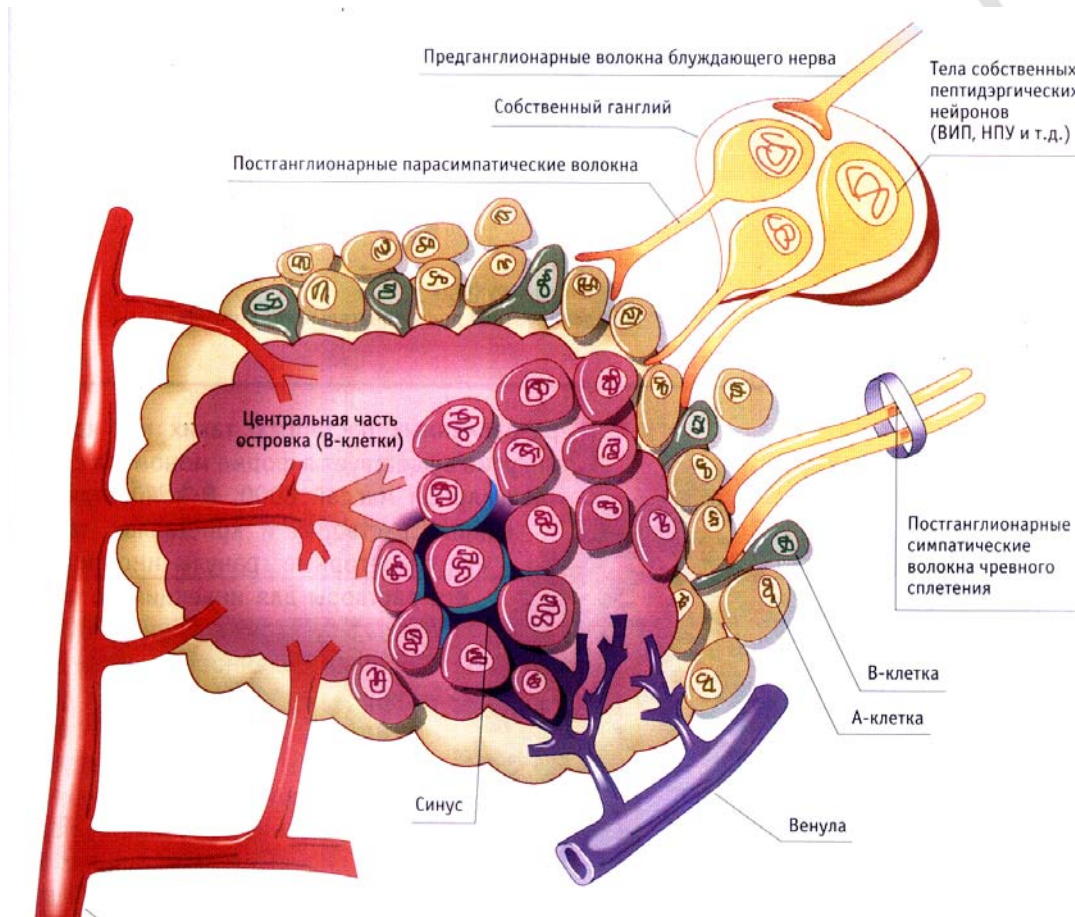


Рис. 1.10. Строение островка поджелудочной железы (D. Shier, J. Butler, R. Lewis, 1996) [65]

Появление дифференцированных эндокринных клеток совпадает с быстрым нарастанием секреции инсулина и глюкагона, которая в течение короткого времени устанавливается на уровне, свойственном стадии полной дифференциации [1, 29]. После 12-й недели беременности поджелудочная железа плода начинает синтезировать инсулин [34, 36]. На 17-й неделе отмечается высокая концентрация фетального инсулина не только в крови, но и в околоплодных водах [3, 16]. Инсулин у плода играет роль гормона роста, в то время как в материнском организме он обеспечивает надлежащий уровень глюкозы у матери и плода [36, 43]. Свидетельством ранней гормональной активности инсулярного комплекса во внутриутробный период являются: раннее появление секреторной зернистости в островковых элементах; наличие цинка в клетках островков, начиная с самых ранних этапов развития; уменьшение на 14-й неделе содержания РНК в цитоплазме островковых клеток и возрастание в данный период концентрации белка; периодическая грануляция островковых клеток и раннее обнаружение инсулина в ткани поджелудочной железы плода [1, 34, 29].

Таким образом, к концу физиологически протекающей беременности основные компоненты фетальной поджелудочной железы сформированы и функционально полноценны. В то же время в постнатальный период происходит дальнейшее совершенствование морфофункциональных структур новорожденного, необходимых для обеспечения полноценного функционирования поджелудочной железы.

### 1.3.4. УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Уровень глюкозы в организме человека в физиологических условиях имеет тенденцию к колебаниям в течение суток, зависит от многих факторов, в первую очередь от пищевой нагрузки, однако находится в узком диапазоне (табл. 1.8).

Таблица 1.8

**Референтные значения уровня глюкозы в крови здорового человека (ВОЗ, 2003)**

Условия анализа	Показатель в капиллярной крови, мМ/л (мг/дл)
Натощак (до еды)	3,5–5,5 (70–90)
После приема пищи (пик)	4,0–7,5 (70–135)
Перед сном	6,0–5,5 (70–100)

Во время беременности уровень гликемии меняется. При физиологическом течении беременности на 8-й неделе гестации возрастает потребность в инсулине, что способствует повышению активности бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы с последующим развитием инсулинорезистентности. Все эти особенности приводят к следующим изменениям уровня гликемии в материнском организме в течение суток [4, 11, 35, 66]:

- снижается уровень базальной (тощачевой) гликемии до 3,3–4,4 мМ/л в капиллярной крови и до 5,3 мМ/л в плазме венозной крови (средний уровень гликемии —  $3,57 \pm 0,49$  мМ/л);
- повышается уровень постпрандиальной гликемии через 1 час до 7,5 мМ/л;
- повышается уровень постпрандиальной гликемии через 2 часа до 6,1 мМ/л (средний уровень у здоровой женщины —  $4,40 \pm 0,55$  мМ/л);
- снижается чувствительность к инсулину;
- выявляется гипертрофия и гиперплазия бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы;
- усиливается липолиз.

Исследователями установлено, что в цельной капиллярной крови содержание глюкозы при определении утром натощак ниже на 1,11–1,60 мМ/л (15 %) при нормальных референтских значениях гематокрита, чем в цельной венозной крови (плазме), в тоже время постпрандиальной уровень гликемии не отличается от времени забора крови [35, 36, 45].

При физиологическом течении беременности характер нарушений углеводного обмена зависит от возможности бета-клеток поджелудочной железы компенсировать сниженную чувствительность к инсулину и удовлетворить повышенную потребность в нем в период гестации.

#### 1.4. Гипоталамо-гипофизарная система во время беременности

В передней доле гипофиза (аденогипофиз) железистые клетки выделяют 6 тропных гормонов (стимуляторы других эндокринных желез): ТТГ — стимулирует секрецию щитовидной железы (ЩЖ); гонадотропный, или ФСГ — стимулирует развитие фолликула яичника у женщин, созревание сперматозоидов у мужчин; ЛГ — стимулирует овуляцию у женщин и выработку тестостерона у мужчин; АКТГ — стимулирует кору надпочечников с целью выработки кортикостероидных гормонов; ПРЛ — стимулирует секрецию молока грудными железами; СТГ (соматотропин) — стимулирует рост костей и мышц, усиливая поступление в клетки аминокислот. Промежуточная доля гипофиза секретирует МСГ, который способствует синтезу меланина, биосинтез которого регулируется симпатической системой, физиологическое действие в основном заключается в незначительном антигонадотропном воздействии. Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз) выполняет функцию депо нейрогипофизарных гормонов (вазопрессин, окситоцин, соматостатин, тиролиберин, вещество Р), синтезированных в гипоталамусе. Вазопрессин (антидиуретический гормон) принимает участие в коррекции осмолярности и регуляции осмотического давления жидкостей в организме человека. Биологическое действие окситоцина направлено на стимуляцию сокращения мышц матки и миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы молочных желез, что способствует поступлению молока из альвеол в протоки молочных желез. Рецепторы к окситоцину, кроме молочных желез и матки, выявляются также в почках и гипоталамусе, к вазопрессину — в стенках артерий, дистальных отделах канальцев почек и гипоталамусе. Структура гипоталамо-гипофизарной системы представлена на рис. 1.11.

При физиологически протекающей беременности функция гипоталамо-гипофизарной системы меняется. Происходит увеличение аденогипофиза примерно на  $\frac{1}{3}$ , возрастает секреция АКТГ, ТТГ и СТГ, одновременно на ранних сроках беременности в крови женщины резко снижается концентрация гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) [3, 7, 43]. Установлено, что уровень ТТГ в материнском организме снижается в первом триместре беременности за счет повышения концентрации чХГ (действует подобно тиреотропному гормону, вызывает стимуляцию выработки тироксина и снижение уровня ТТГ) [11, 67–68]. Секреция СТГ находится под двойным гипоталамическим контролем, кроме того, регулируется соматомединами посредством механизма обратной связи. Данный гормон секретируется эпизодически, снижаясь в период бодрствования и достигая пиков секреции в первые часы после засыпания; большинство его биологических эффектов опосредовано соматомединами С и А или инсулиноподобными факторами роста (ИФР-1 и ИФР-2) [1, 34, 43]. На протяжении беременности постепенно повышается уровень АКТГ и становится менее выраженным снижение уровня АКТГ в ответ на повышение содержания кортизола [1, 11]. Гормоны передней доли (ФСГ, ЛГ, АКТГ, ТТГ, СТГ), а также задней доли гипофиза (окситоцин, вазопрессин) через плаценту не проникают [1, 43] (рис. 1.12).



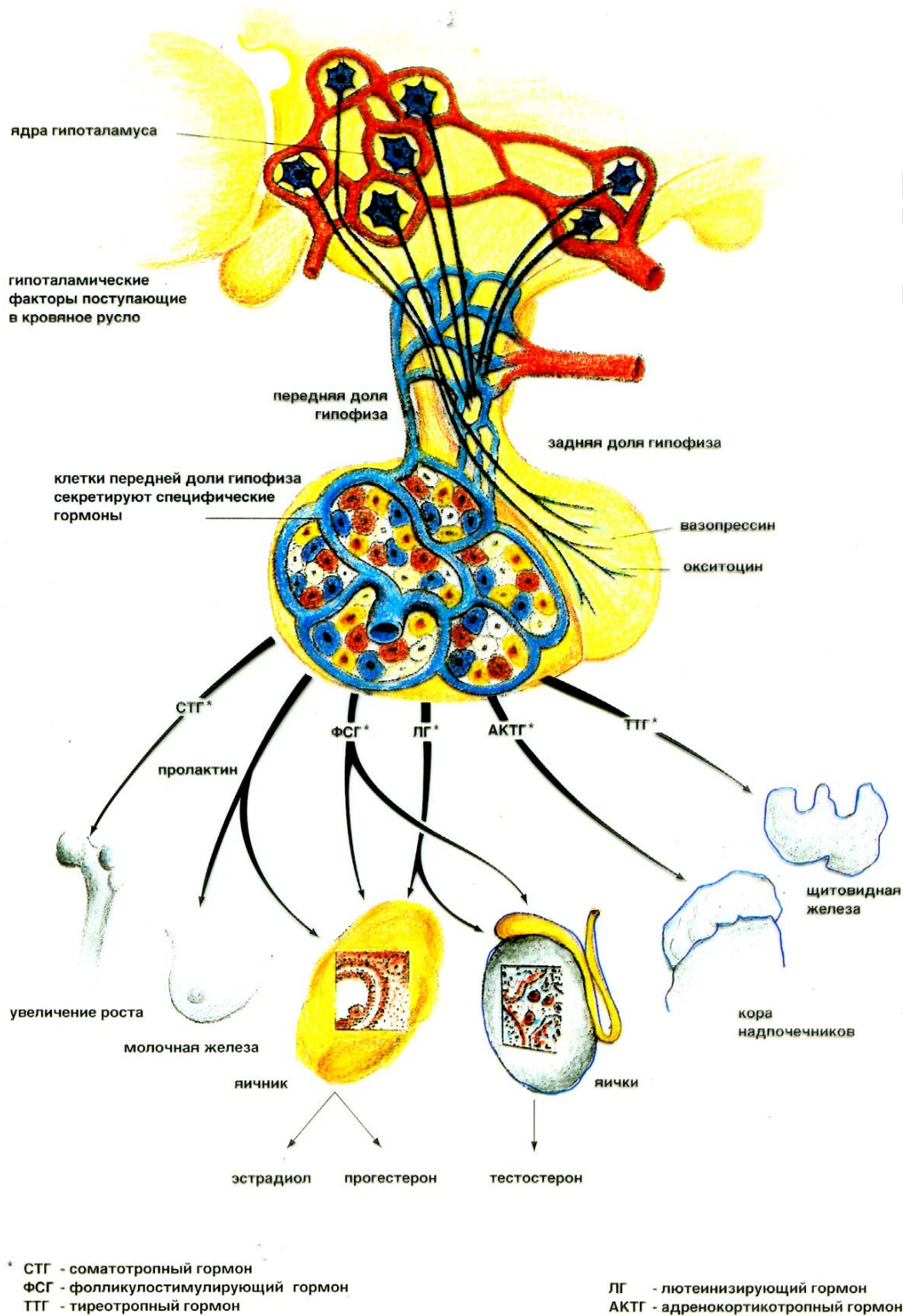


Рис. 1.11. Гипоталамо-гипофизарная система (D. Shier, J. Butler, R. Lewis, 1996) [65]

Нейрогипофиз секретирует в кровь синтезируемые в гипоталамусе низкомолекулярные пептиды — вазопрессин и окситоцин. Физиологическое действие вазопрессина заключается в усилении реабсорбции воды в дистальных отделах почечных канальцев, что способствует уменьшению объема мочи и увеличению

осмотического давления плазмы [1, 34]. Окситоцин стимулирует сокращение клеток миометрия и вызывает сокращение мускулатуры матки во время беременности (чувствительность миометрия возрастает по мере увеличения сроков беременности) и родов, а также в послеродовой период [3, 43]. При кормлении грудью и раздражении тактильных рецепторов соска возникает нейроэндокринный рефлекс, приводящий к выбросу нейрогипофизарного гормона окситоцина, вызывающего сокращение окружающей альвеолы миоэпителиальных клеток и гладкомышечных элементов протоков [57].

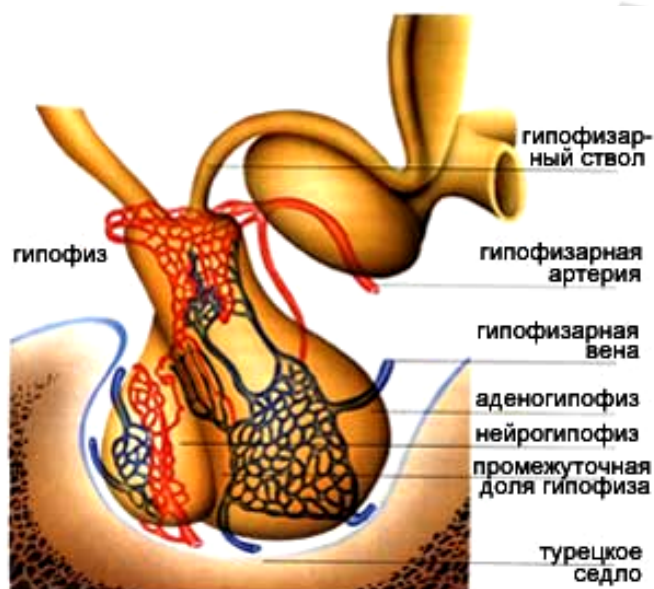


Рис. 1.12. Анатомо-физиологическая структура гипоталамо-гипофизарной системы (D. Shier, J. Butler, R. Lewis, 1996) [65]

#### 1.4.1. ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА ПРИ ГЕСТАЦИИ

В передней доле гипофиза секретируется полипептидный гормон — ПРЛ (лактогенный гормон, маммотропин, лютеотропный гормон), который оказывает влияние на рост плода, развитие молочных желез, а также стимулирует лактацию [50]. Пролактин, с молекулярной массой (ММ) 22 кДа, имеет высокую гомологичность в последовательности аминокислот, а также структуру, схожую с молекулами СТГ и чПЛ. В 1977 году К. Fuxe определил дополнительную секрецию ПРЛ в головном и спинном мозге, сосудистом сплетении, околожелудочковых структурах [69]. Негипофизарный ПРГ действует как цитокин и осуществляет паракринное и аутокринное действие, необходимое для жизнедеятельности человека [17, 70].

Синтез и секреция ПРЛ осуществляются лактотрофами аденогипофиза и находятся под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе агенты: нейромедиаторы, биологически активные нейропептиды, гормоны периферических эндокринных желез (рис. 1.13) [71].

В настоящее время выявлено несколько изоформ циркулирующего ПРЛ: «малый» ПРЛ (ММ около 22 кДа), соответствующий мономерной форме гормона с высокой (рецепторной связывающей, биологической) активностью; «большой» ПРЛ (ММ около 50 кДа), состоящий из димерной и тримерной форм;

«большой-большой» ПРЛ (ММ около 100 кДа); гликозилированная форма ПРЛ (ММ — 25 кДа). Циркулирующие формы ПРЛ — «большой» и «большой-большой» — обладают низким сродством к рецепторам и, следовательно, небольшой биологической активностью, это объясняет отсутствие клинической симптоматики гиперпролактинемии при наличии в сыворотке вышеперечисленных изоформ ПРЛ [70, 72–73].

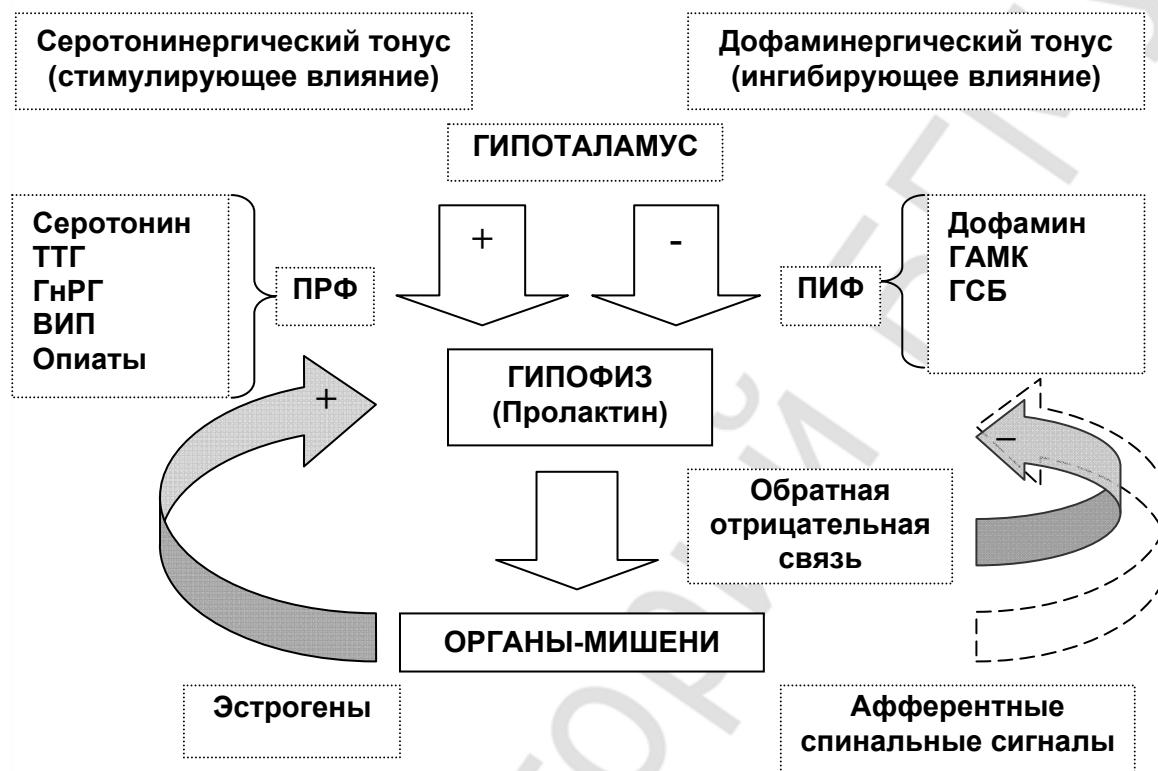


Рис. 1.13. Регуляция секреции пролактина (В. В. Вакс, 2001) [71]:

ГнРГ — гонадотропин-рилизинг гормон; ВИП — вазоинтестинальный пептид; ПРФ — пролактин регулирующие факторы; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ГСБ — гонадотропин-связывающий белок

В организме человека секреция ПРЛ имеет пульсирующий характер — зарегистрированы ее колебания в течение суток, которые не связаны с циркадным ритмом: повышение ПРЛ отмечается в течение сна, после пробуждения его концентрация в крови резко снижается и достигает наименьших параметров в поздние утренние часы с последующим повышением после полудня [74].

Во время беременности ПРЛ синтезируется плацентой, а также аденогипофизом матери и плода. ПРЛ регулирует гомеостаз фетоплацентарного комплекса, воздействуя на продукцию легочного сурфактанта и фетоплацентарную осморегуляцию [1, 3]. Концентрация ПРЛ увеличивается в первом триместре беременности и продолжает прогрессивно возрастать (в 10–20 раз) весь период гестации [1, 43]. Таким образом, в период беременности и во время лактации отмечается значительное повышение уровня ПРЛ в крови до 4000–6200 мЕд/л (200–320 нг/мл), однако после родов его содержание в сыворотке крови при отсутствии грудного вскармливания снижается и к 4–6-й неделе после родоразрешения достигает нормальных референтных значений [75–76].



Определение уровня ПРЛ показано во время беременности для комплексной оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса, а также в послеродовой период при нарушении лактации. Плацента вырабатывает большое количество эстрогенов, прогестерона, чПЛ, и именно они определяют половое созревание молочных желез во время беременности.

Секреция ПРЛ в гипофизе эмбриона выявляется на 5–7-й неделе развития. С 10-й недели гестации уровень гормона в крови плода увеличивается и достигает максимального уровня (выше, чем в материнском организме) к концу беременности [70].

В работах А. А. Luciano и соавт. (1984) отмечено, что увеличение секреции ПРЛ индуцировано эстрогенами и является отражением гипертрофии и гиперплазии лактотрофов гипофиза [77]. В исследовании А. А. Luciano установлено (1999), что высокий уровень эстрогенов угнетает действие ПРЛ на молочные железы, в то же время лактация не начинается, пока уровень эстрогенов не снизится после родов [75]. При отсутствии плацентарных гормонов в молочных железах женщины под влиянием ПРЛ, а также при наличии инсулина, кортикостероидов и тиреоидных гормонов индуцируется секреция молока в систему протоков (рис. 1.14).

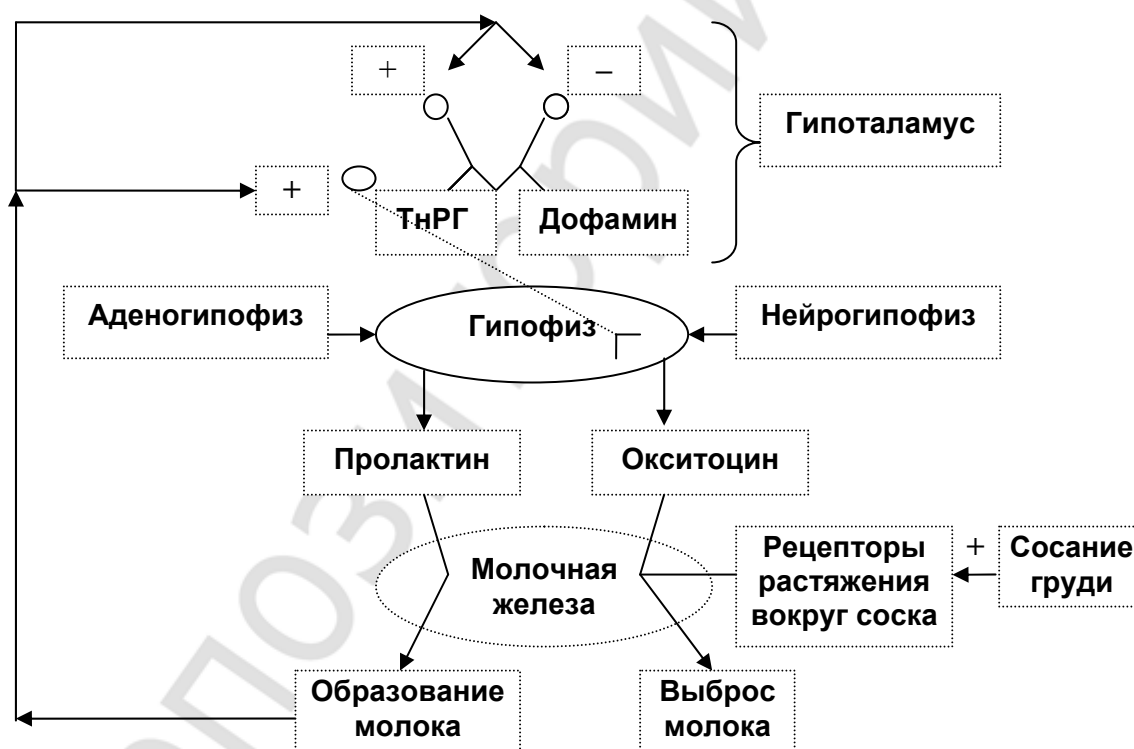


Рис. 1.14. Гормональная регуляция образования и выброса молока во время лактации (Дж. Ф. Лейкок, П. Г. Вайс, 2000) [6]

Пролактин участвует в регуляции электролитного обмена, задействован в регуляции количества амниотической жидкости, отложении и мобилизации жира, способствует усилению реакции инсулина на введение глюкозы и в то же время контролирует гомеостаз глюкозы [75]. Исследователи выявили, что такие гормоны, как ПРЛ, прогестерон и кортикостероиды индуцируют перифериче-

скую ИР за счет уменьшения связывания рецепторов с инсулином и что ПРЛ имеет прямое стимулирующее действие на бета-клетки поджелудочной железы, что при стойкой гиперпролактинемии приводит к развитию и прогрессированию резистентности к инсулину в период беременности [7, 41].

#### **1.4.2. ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Под термином гиперпролактинемия понимают повышенное содержание уровня ПРЛ в крови. Повышение уровня ПРЛ является маркером дисфункции в системе гипоталамус–гипофиз–яичники. Ниже представлены различные физиологические состояния, которые способствуют повышению секреции ПРЛ [1, 78].

##### **Физиологические состояния, сопровождающиеся увеличением секреции пролактина**

Сон (нейроэндокринный ритм).

Прием пищи (с высоким содержанием белка, особенно в полдень).

Выполнение физических упражнений (механизм неизвестен).

Стресс — как физический, так и эмоциональный.

Половое сношение (выраженное повышение при оргазме).

Беременность (10-кратное увеличение к концу гестации).

Послеродовый период (первые 3–4 недели).

Уход за ребенком: острое, короткое, продолжительное выделение.

Менструальный цикл (поздняя фолликулярная и лютеиновая фазы).

Кроме того, увеличение секреции пролактина наблюдается:

- в околоплодной жидкости (пик — в третьем триместре вследствие секреции децидуальной оболочкой);
- у плода (выше, чем у матери перед родами);
- у новорожденного в первые 2–3 недели после рождения.

Согласно данным В. Н. Прилепской (1986) у беременных женщин на фоне гиперпролактинемии выявляются осложнения беременности в виде раннего токсикоза [79]. Самым опасным периодом гестации является второй триместр, который при наличии гиперпролактинемии может сопровождаться угрозой прерывания беременности, а третий триместр — развитием фетоплацентарной недостаточности или позднего гестоза [17, 80].

Среди причин, вызывающих гиперпролактинемию, наиболее часто встречаются аденомы гипофиза (пролактиномы). На фоне беременности размеры пролактином могут увеличиваться за счет влияния высокого уровня эстрогенов и возрастающего кровоснабжения гипофиза. Установлено, что размеры микроаденом (менее 10 мм в диаметре) практически не увеличиваются и при установлении беременности лекарственные средства группы агонистов дофамина (бромкриптин, каберголин) необходимо отменить, учитывая их отрицательное действие на плод. У беременных с макропролактиномами (более 10 мм в диаметре) за счет выраженного повышения содержания эстрогенов может отмечаться рост аденомы. Данная ситуация клинически проявляется возникновением или усилением головной боли и нарушением зрения, чаще всего во втором триместре беременности. В то же время по данным М. Е. Molitch (1999) у беременных

с пролактиномами при отсутствии хирургического и лучевого лечения до гестации увеличение микроаденомы наблюдается в 1–5 % случаев, макроаденомы — у 23 % [81].

При наличии макропролактиномы целесообразно продолжать медикаментозную терапию на протяжении всего периода гестации; обязателен осмотр женщины неврологом и офтальмологом (глазное дно, поля зрения) в каждом триместре беременности [82–84].

В Республике Беларусь для лечения гиперпролактинемии применяют агонисты дофамина — бромокриптин и каберголин. За последние 38 лет имеются публикации, подтверждающие безопасность использования бромокриптина во время беременности [85]. В 1982 году I. Turkalj с соавт. провели анализ исходов 1410 беременностей, из них 1335 женщинам на ранних сроках беременности был назначен бромокриптин. Установлено, что распространенность спонтанных аборт, внематочной беременности, а также врожденных аномалий развития плода сравнима с показателями в общей популяции [86].

В экспериментальных исследованиях G. Piscitelli и соавт. (1993) показали, что каберголин не дает тератогенных или эмбриотоксических эффектов у кроликов, но в то же время имеется весьма ограниченная информация о беременностях у женщин, индуцированных каберголином [85]. В работах E. Cissarell и соавт. (1997) не отмечено побочных эффектов течения беременности на фоне приема каберголина [87]. Однако пролонгированное действие каберголина, недостаточность данных о течении беременности обуславливают рекомендовать планирование беременности через 1 месяц после завершения курса приема препарата, который составляет минимум 6 месяцев [85].

В 1996 году I. Morange и соавт. представили разрозненные и немногочисленные данные по лечению лекарственными препаратом неэрготсодержащих дофаминиметических средств — квинаголитом — при подготовке к беременности. Авторы не выявили отрицательного действия на развитие плода [88]. Применение данного лекарственного средства не имеет достаточной доказательной базы и поэтому не используется в Республике Беларусь.

Таким образом, при физиологически протекающей беременности или при наличии микроаденомы лечение гиперпролактинемии у беременных женщин нецелесообразно, поскольку агонисты дофамина снижают синтез сурфактанта и способствуют развитию у новорожденного респираторного дистресс-синдрома (РДС). В то же время при наличии макроаденомы гипофиза с клинической симптоматикой возможно применение препаратов группы бромокриптина с обязательным выполнением МРТ гипофиза после родоразрешения.

### **1.5. Гестационные изменения в щитовидной железе**

При физиологически протекающей беременности в связи с изменением гормонального фона отмечаются изменения функции щитовидной железы. Увеличение гормональной потребности в период гестации может быть восполнено только за счет усиления продукции тиреоидных гормонов, которая напрямую зависит от обеспечения йодом материнского организма. Данный микроэлемент

в виде органических и неорганических соединений поступает в желудочно-кишечный тракт с пищей и питьевой водой и всасывается в кишечнике в виде йодидов. Они с током крови достигают щитовидной железы, ткань которой обладает способностью захватывать и концентрировать микроэлемент йода со скоростью около 2 мкг/ч. Транспорт йодида через мембрану тиреоцита является активным, выполняется посредством работы  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ -симпортера (NIS). Захваченный йодид окисляет тиреоидную пероксидазу в присутствии перекиси водорода и связывается с тирозиновым остатком 660-kDa гликопротеина (тиреоглобулина) в апикальной части тиреоцита с образованием монойодтиронина (МИТ) и дийодтиронина (ДИТ), которые соединяются между собой с образованием тироксина ( $\text{T}_4$ ) и трийодтиронина ( $\text{T}_3$ ). Процесс поступления йодидов в щитовидную железу и их окисление в молекулярный йод стимулирует ТТГ гипофиза. Йодированный тиреоглобулин (ТГ), содержащий МИТ, ДИТ,  $\text{T}_4$  и  $\text{T}_3$  накапливается в коллоиде в полости фолликула.

Секреция тиреоидных гормонов начинается с эндоцитоза коллоида апикальной поверхности фолликулярных клеток. Захваченный ТГ поступает в фаголизосомы, где подвергается обратному дейодированию, образованный йод вновь используется для синтеза гормонов щитовидной железы. В нормальных условиях щитовидная железа содержит 200 мкг/г  $\text{T}_4$  и 15 мкг/л  $\text{T}_3$  и ежедневно секретирует около 80 мкг  $\text{T}_4$ , что в 10–20 раз больше, чем секреция  $\text{T}_3$  [21, 89]. Йодсодержащие гормоны поступают в кровь путем расщепления ТГ под влиянием протеолитических ферментов протеазы и пептидазы за счет стимуляции ТТГ.

Основные этапы синтеза тиреоидных гормонов представлены на рис. 1.15 [90–91].



Рис. 1.15. Фазы синтеза тиреоидных гормонов щитовидной железы (R. F. Corinne и соавт., 1999) [91]

На протяжении всей беременности женщине необходимо сбалансированное питание с повышенным содержанием микроэлементов, витаминов, продуктов, содержащих белок; прием пищи должен быть многократным, включающим 3–4 основных приема и 2–3 перекуса (прием пищи в небольшом объеме). Беремен-

ная женщина должна получать достаточное количество продуктов, содержащих белок, поскольку он необходим для адекватной жизнедеятельности плода, а также для нормального синтеза гормонов щитовидной железы. В йододефицитных регионах целесообразно акцентировать внимание на необходимость повышенного поступления с продуктами питания жизненно важного микроэлемента — йода, с целью включения физиологических механизмов адаптации, которые способствуют в данный период жизни женщины обеспечению повышенной потребности в гормонах щитовидной железы, столь необходимых для нормального развития плода и адекватного течения беременности. Тиреоидные гормоны в первую очередь необходимы для нормального роста и развития организма человека, так как снижение биосинтеза и секреции данных гормонов способствует задержке физического и психического развития, нарушению дифференцировки скелета и особенно центральной нервной системы. Содержание йода в основных продуктах питания представлено в табл. 1.9.

Таблица 1.9

Содержание йода в основных продуктах питания [67, 92, 93]

Продукт питания	Содержание йода, мкг на 100 г продукта	Ежедневная норма (г) для получения 100 мкг/сут йода	Продукт питания	Содержание йода, мкг на 100 г продукта	Ежедневная норма (г) для получения 100 мкг/сут йода
Рыба			Мясо		
Пикша	416,0	24	Свинина (средней жирности)	3,0	3 300
Лосось	260,0	38	Говядина	3,0	3 300
Камбала	190,0	52	Телятина	2,8	3 600
Треска	120,0	83	Баранина	2,7	3 700
Морской окунь	74,0	135	Яйца куриные	9,7	1 050
Палтус	52,0	190	Хлеб и крупы		
Сельдь	52,0	190	Ржаной хлеб	8,5	1 200
Тунец	50,0	200	Белый хлеб	5,8	1 700
Угорь	4,0	2 500	Овсяные хлопья	4,0	2 500
Форель	3,2	3 100	Рис	2,2	4 500
Молоко и молочные продукты		Овощи			
Материнское молоко (с 10-го дня после родов)	6,3	1 600	Шпинат	20,0	500
Коровье молоко (жирность 1,5 %)	3,7	2 700	Редис	8,0	1 250
Кефир (жирность 3,5 %)	3,7	2 700	Картофель	3,8	2 650
Творог (жирность 40 %)	3,4	2 950	Огурцы	2,5	4 000
Масло	4,4	2 300	Фрукты		
Эдамский сыр	4,0	2 500	Яблоки	1,6	6 250
Сгущенное молоко	9,9	1 000	Груши	1,0	10 000
Напитки			Вишня	0,3	33 300
Кофе	8,0	1 250			
Чай	8,0	1 250			

Однако сбалансированного питания недостаточно уже на этапе планирования беременности, поэтому будущей матери должен быть рекомендован прием

лекарственных средств йодида калия или витаминно-микроэлементных комплексов, содержащих йод, — в постоянном режиме.

Ежедневная физиологическая потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния человека и составляет в среднем 150–200 мкг в сутки, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2001 года [94].

При физиологически протекающей беременности на организм женщины воздействуют факторы, которые в комплексе приводят к стимуляции щитовидной железы. К ним относятся: повышение уровня тироксин-связывающего глобулина (ТСГ) и чХГ; усиление экскреции йода с мочой; высокая активность плацентарных дейодиназ; использование циркулирующего йода плодом, необходимое для синтеза собственных тиреоидных гормонов; частичный переход тиреоидных гормонов матери через плаценту [21, 95–99]. Перечисленные факторы могут действовать независимо друг от друга, синергично или даже антагонистично, и способствуют адаптации организма женщины к новому статусу, различаясь по времени возникновения и срокам воздействия (рис. 1.16).

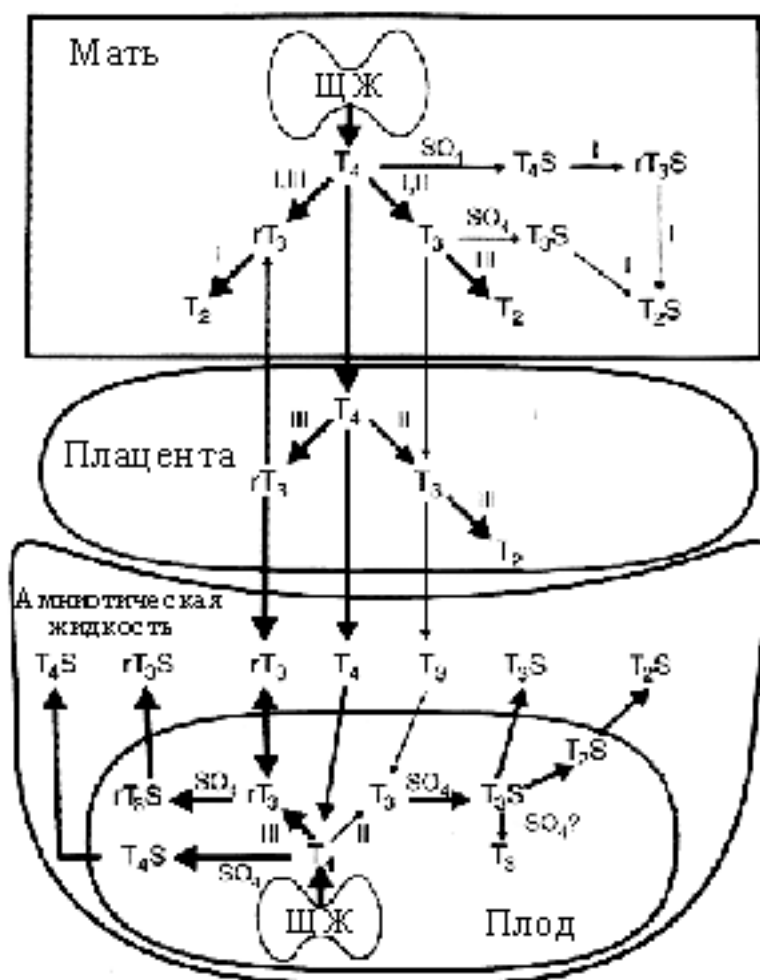


Рис. 1.16. Метаболизм тиреоидных гормонов в материнском организме, фетоплацентарном комплексе, амниотической жидкости и организме плода (G. N. Burrow et al., 1994) [100]

Около 99 % гормонов щитовидной железы циркулируют в кровотоке нековалентно связанные с тремя протеинами: ТСГ, альбумином и преальбумином

(транстиретин или ТСПА) [21, 101]. В условиях равновесия фракции связанного гормона находятся в эквивалентных количествах со свободными фракциями гормонов щитовидной железы. Взаимозависимое распределение тиреоидных гормонов среди связывающих протеинов напрямую зависит от степени их сродства и концентрации. Метаболические и биологические эффекты оказывают только свободные фракции гормонов щитовидной железы [26, 67, 97].

Трийодтиронин обладает меньшим сродством к транспортным белкам, поэтому содержание его свободной фракции (св.Т<sub>3</sub>) почти в 10 раз больше, чем тироксина (св.Т<sub>4</sub>) (0,3–0,4 % — св.Т<sub>3</sub> и 0,03–0,04 % — св.Т<sub>4</sub>). Однако собственно гормональный эффект принадлежит Т<sub>3</sub>, активность которого в 3 раза выше, чем Т<sub>4</sub> [95, 97]. Необходимо отметить, что около 80 % содержащегося в крови Т<sub>3</sub> образуется в результате дейодирования из Т<sub>4</sub> в печени, почках и других органах [21, 51, 92, 99]. Фармакокинетические данные Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> после перорального применения представлены в табл. 1.10.

Таблица 1.10

Фармакокинетика тироксина и трийодтиронина [51]

Действие	Тироксин	Трийодтиронин
Поглощение	75–85 %	90–100 %
Наступление действия	3–5 суток	12–48 часов
Продолжительность действия	7–10 суток	3–5 суток
Период полувыведения	7 суток	14–48 часов

Инактивация гормонов щитовидной железы происходит в результате конъюгации с активированной глюкуроновой кислотой или активным сульфатом, в результате декарбоксилирования и/или дезаминирования [21].

Вырабатываемые щитовидной железой тиреоидные гормоны оказывают влияние на метаболические процессы, рост и дифференцировку тканей, синтез белка и гликогена, обеспечивают формирование нервной системы и скелета, регулируют деятельность сердечно-сосудистой системы, стимулируют расщепление жиров и холестерина, влияют на половое развитие, менструальную функцию, овуляцию [10, 26, 98].

### 1.5.1. ТИРЕОИДНАЯ СИСТЕМА МАТЕРИ

В организме женщины под действием эстрогенов происходит повышение уровня ТСГ в 2–3 раза в результате воздействия комбинации факторов: усиление продукции печенью ТСГ, удлинение периода его полужизни в результате повышенной сализации и стабилизации молекулы ТСГ за счет увеличения продукции связанного с ним общего тироксина (Т<sub>4</sub>) [91]. В работах D. Glinoe (1995, 1997) и других исследователей [23, 26, 96, 99] отмечено, что в первом триместре гестации выявляется повышение уровня ТСГ, к середине беременности его концентрация достигает плато при уровне в 2,5 раза выше базального, в дальнейшем концентрация ТСГ сохраняется практически стабильной до момента родоразрешения (рис. 1.17).

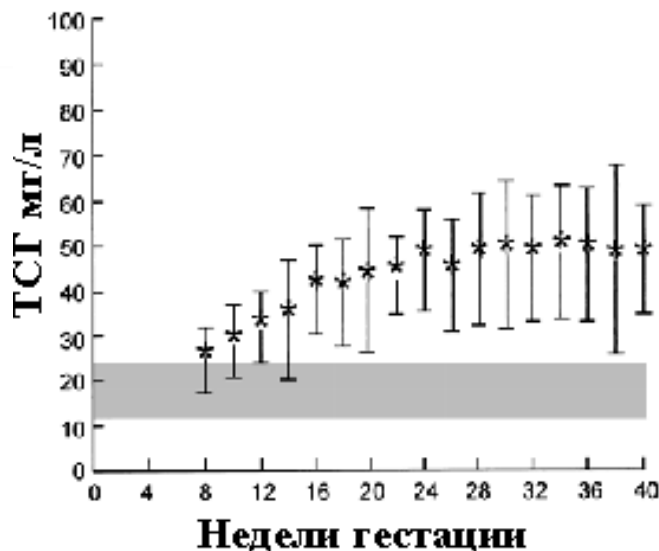


Рис. 1.17. Изменение уровня тироксин-связывающего глобулина в зависимости от срока гестации (D. Glinoeer, 1997) [23]

Прямым следствием повышения уровня сывороточного ТСГ является изменение общих фракций тиреоидных гормонов, концентрации которых значительно повышаются в первой половине беременности [92]. Данная ситуация может быть неправильно расценена медицинским персоналом, не имеющим опыта работы с беременными женщинами с эндокринопатиями. Уровень общего  $T_4$  резко возрастает между 6 и 12-й неделями гестации, затем прирост замедляется, достигает плато к 20 неделям беременности и сохраняется на таком же уровне до родов, в то же время повышение сывороточного общего  $T_3$  происходит во время гестации более плавно [16, 47]. В исследованиях ведущего специалиста в области тиреологии во время беременности — D. Glinoeer (1995) было установлено более высокое сродство ТСГ к тироксину по сравнению с таковым к трийодтирону [99]. В данном исследовании отмечали, что колебание уровня  $T_4$  во время гестации более близко к изменению содержания ТСГ (рис. 1.18).

Поскольку пропорция общего  $T_4$ , переносимого ТСГ, возрастает более чем на 75 %, это приводит к временному незначительному снижению содержания свободной фракции  $T_4$  и в 33 % случаев развитию относительной гестационной гипотироксинемии (снижается соотношение св. $T_4$ /ТСГ) [97–98 100]. По механизму обратной связи усиливается выработка ТТГ, что приводит к стимуляции щитовидной железы и восстановлению концентрации свободных фракций тиреоидных гормонов [92, 102]. При физиологически протекающей беременности перегрузка тиреоидного механизма в организме женщины, минимальные и физиологические изменения уровней свободных фракций гормонов щитовидной железы и ТТГ не выходят за пределы установленных референтных значений [93, 96, 103]. Однако при физиологически протекающей беременности потребность в  $T_4$  возрастает на 30–50 % [23].

Другим фактором, действующим в первом триместре беременности и приводящим к транзиторной стимуляции щитовидной железы, является продукция чХГ, который обладает мягкой тиреотропной активностью [90, 101, 104, 105] (рис. 1.19).



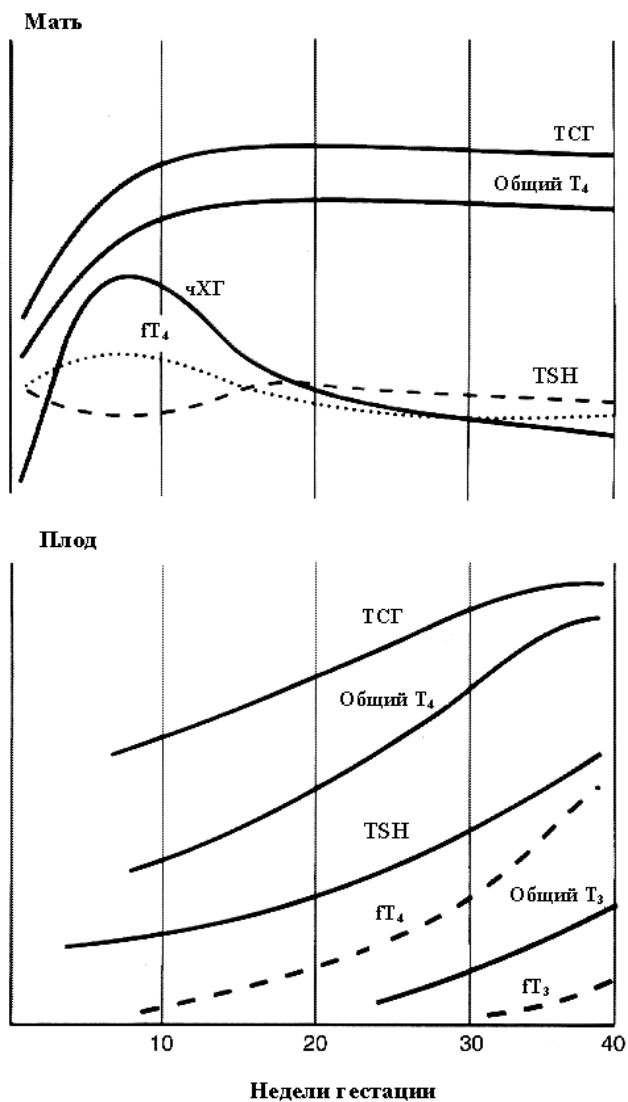


Рис. 1.18. Соотношения гормональных показателей тиреоидной функции матери и плода во время беременности (G. N. Vignow и соавт., 1994) [100]

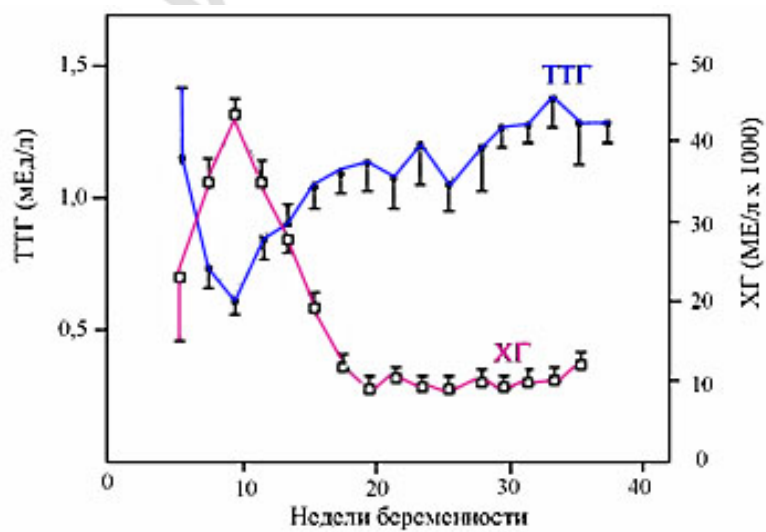


Рис. 1.19. Соотношение уровней человеческого хорионического гонадотропина и тиреотропного гормона на различных сроках гестации (D. Glinoe, P. De Nayer, P. Bourdoux, 1990) [105]

Повышение уровня чХГ приводит к транзиторному увеличению уровня св.Т<sub>4</sub> и, как ответная реакция, — незначительному снижению базального уровня ТТГ в плазме крови между 8 и 14-й неделями гестации. Однако в дальнейшем уровень ТТГ прогрессивно увеличивается и к моменту родов достигает нормальных референтных значений [22, 90, 99].

Третьим, не менее важным фактором, влияющим на функцию щитовидной железы при беременности, является дейодирующая активность плаценты. Дейодирование Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> в человеческих тканях обеспечивают три фермента — дейодиназы I, II, III типов [1, 21, 97]. Дейодиназа I типа, катализирующая дейодирование Т<sub>4</sub> молекулы йодтиронинов как во внешнем, так и во внутреннем кольце, является селенопротеином, экспрессирующимся во взрослом организме в печени, почках, щитовидной железе и гипофизе. Данный фермент отвечает за продукцию циркулирующего в сыворотке крови Т<sub>3</sub> (за счет дейодирования внешнего кольца), а также осуществляет дейодирование внутреннего кольца с образованием реверсивного (неактивного) Т<sub>3</sub>, которое является ключевым шагом в инактивации тиреоидных гормонов. Активность дейодиназы I типа во время беременности не меняется [101, 106]. Дейодиназа II типа действует только на внешнее кольцо и, используя Т<sub>4</sub> как субстрат, конвертирует Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub>. Она экспрессируется в мозге, гипофизе, бурой жировой ткани, кератиноцитах и плаценте. Действие дейодиназы II типа повышается при снижении уровня Т<sub>4</sub> в крови, что представляет собой гомеостатический механизм для поддержания продукции Т<sub>3</sub> в плаценте при снижении концентрации материнского Т<sub>4</sub>, например при гипотиреозе, йодном дефиците [97, 107]. Дейодиназа III типа, встречающаяся в высоких концентрациях в плаценте, мозге, эпидермисе, катализирует конверсию Т<sub>4</sub> в реверсивный Т<sub>3</sub> и Т<sub>3</sub> в Т<sub>2</sub> (3,3'-дейодтиронин), обеспечивая инактивацию тиреоидных гормонов [96, 107]. Основной функцией дейодиназы III типа является обеспечение плода дополнительным количеством гормонов в условиях йодного дефицита, а также снижение уровня тиреоидных гормонов в крови плода (на момент родов уровень гормонов щитовидной железы составляет 50 % от материнского) [1, 107, 108] (рис. 1.20).

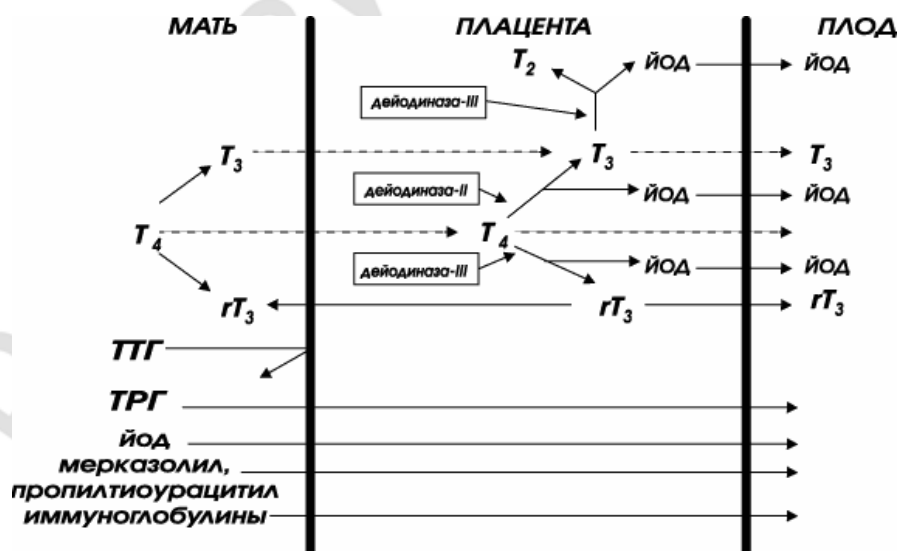


Рис. 1.20. Проницаемость плаценты и плацентарный метаболизм тиреоидных гормонов (В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко, 2002) [109]

При недостатке йода усиливается активность дейодиназы III типа, что приводит к повышенному использованию плодом тиреоидных гормонов матери, что в свое время вызывает увеличение потребности организма женщины в гормонах и дополнительную стимуляцию щитовидной железы [90, 102, 107]. Активность дейодиназы III типа прогрессивно увеличивается к концу гестации [100, 107].

Во время беременности почечный клиренс йодида значительно возрастает вследствие повышения скорости гломерулярной фильтрации (рис. 1.21).



Рис. 1.21. Почечный клиренс йода в различные сроки беременности (S. A. Aboul-Khair и соавт., 1964) [110]

Почечная гиперфильтрация и повышенный клиренс йодида начинается с ранних сроков гестации и сохраняется до родов, способствуя йодурии [23, 26]. Вторым механизмом потери материнского йода на поздних сроках беременности является переход части йода из материнской циркуляции в фетально-плацентарный кровоток. В середине беременности щитовидная железа плода начинает продуцировать тиреоидные гормоны с использованием материнского йода, поэтому потеря йода в первой половине беременности усугубляется с возрастанием сроков гестации [100, 106].

Дополнительным фактором стимуляции щитовидной железы служит переход материнских гормонов через плаценту. Долгое время считалось, что тиреоидные гормоны не проникают через плаценту, однако проведенные исследования подтверждают частичную проницаемость плаценты для гормонов щитовидной железы [93, 100]. Так,  $T_4$  определяется в амниотической жидкости в ранние сроки (до 10–12 недель) гестации, когда щитовидная железа плода еще не функционирует [11, 45]. Кроме того, известны случаи нормального гистогенеза и органогенеза при врожденном гипотиреозе, обусловленном дефицитом тиреоидной пероксидазы, когда невозможен адекватный синтез гормонов щитовидной железы [96, 97].

Индикатором активности или стимуляции щитовидной железы служит ТГ; он является белковым матриксом для синтеза в щитовидной железе тиреоидных гормонов. В исследованиях D. Glinoe (1997) [23] показано, что уровень ТГ часто повышается во время беременности: концентрация ТГ возрастает, начиная с первого триместра, однако в поздние сроки беременности и особенно непосредственно перед родами повышение выражено более значительно [23, 96].

При установлении беременности целесообразно определять уровни ТТГ и св. Т<sub>4</sub> с целью установления тактики ведения беременной женщины (общий Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> не информативны, повышаются в 1,5 раза). Для определения терапии патологии щитовидной железы во время беременности используется сочетанное определение уровня св.Т<sub>4</sub> и ТТГ [106, 111]

Для правильной оценки функции щитовидной железы во время гестации следует выделить некоторые особенности гормональных изменений, присущих только беременности:

- снижение уровня ТТГ ниже нормальных референтных значений (0,1–0,4 мЕд/л) в первом триместре гестации (на 10–12-й неделе беременности) с последующим прогрессивным увеличением в период беременности и возрастанием к родам в 2 раза по сравнению с первоначальным уровнем. В то же время ТТГ может оставаться несколько сниженным до поздних сроков беременности. Нарастание ТТГ происходит обычно в рамках установленных референтных значений (менее 4,0 мЕд/л). Подобная динамика наблюдается во время беременности более чем у 20–30 % женщин [21, 90, 99, 111]. Согласно рекомендациям Эндокринологического общества США (Endocrine Society) у женщин во время беременности референтные значения для уровня ТТГ должны находиться в пределах от 0,4 мЕд/л до 2,5 мЕд/л [112];

- повышение уровня свободной фракции Т<sub>4</sub> в первом триместре беременности у 2 % женщин и у 10 % с супрессированным ТТГ [11, 46, 95];

- пограничное снижение уровня св.Т<sub>4</sub> на поздних сроках гестации при абсолютно нормальных параметрах ТТГ и отсутствии у матери патологии щитовидной железы. Данный феномен рассматривается как вариант нормы, за исключением первого триместра беременности. Его связывают со значительным повышением тироксинсвязывающей активности плазмы и активным дейодированием тиреоидных гормонов плацентой к концу гестации [96, 103, 107];

В странах с нормальным обеспечением йодом (Япония, США, скандинавские страны) для беременных женщин его физиологические потери не имеют существенного значения, если суточная потребность в йоде превышает 150–200 мкг [99]. При достаточном поступлении йода и образовании тиреоидных гормонов все вышеперечисленные факторы являются физиологическими и способствуют адаптации щитовидной железы к новому статусу во время беременности. При патологических состояниях, таких как наличие йодного дефицита или заболеваний, сопровождающихся снижением функции щитовидной железы, данный орган не способен достигать адекватного приспособления. Такая ситуация требует обязательного лечения с коррекцией в разные сроки гестации и наблюдения эндокринолога и акушера-гинеколога.

Нами обобщены литературные данные и использованы результаты собственных исследований, проведенных у женщин при физиологически протекающей беременности, которые представлены на рис. 1.22 [12, 26].

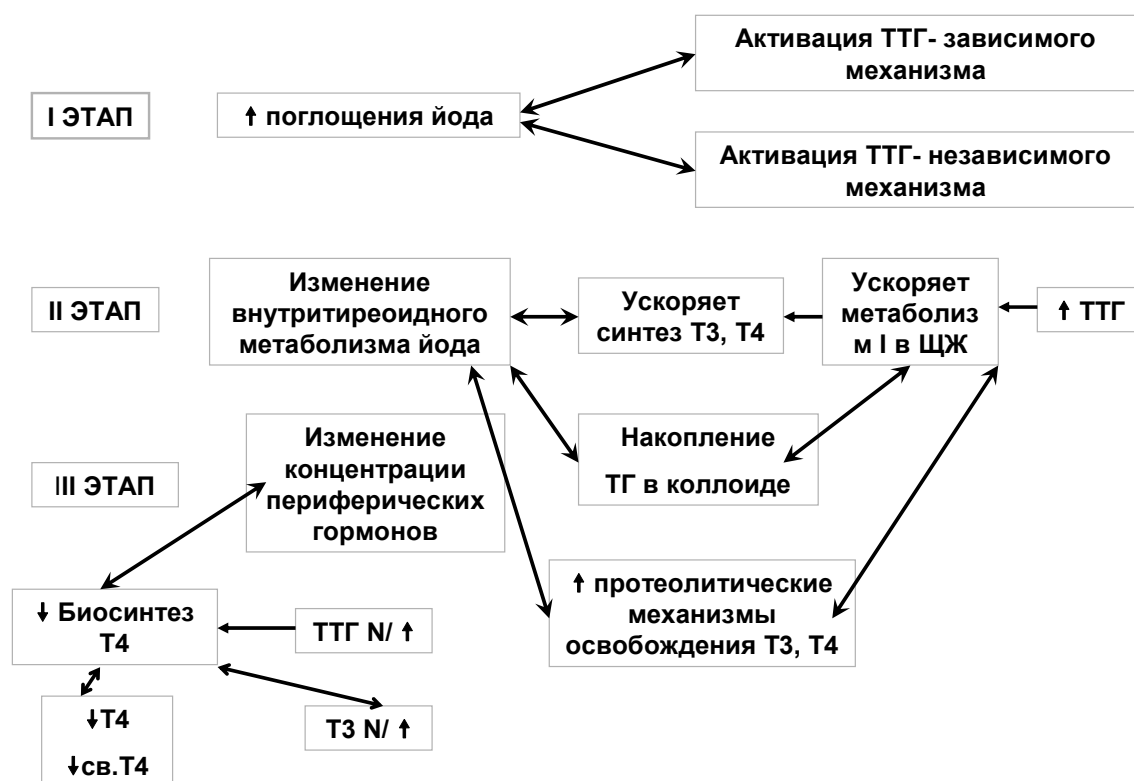


Рис. 1.22. Адаптация щитовидной железы при физиологически протекающей беременности

Таким образом, на протяжении всей беременности очень важны процессы физиологической продукции гормонов щитовидной железы, необходимые для сохранения нормальной гестации, а также адекватный транспорт и метаболизм их в периферических тканях-мишенях.

### 1.5.2. РАЗВИТИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АНТЕНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ОНТОГЕНЕЗА

Тиреоидная система материнского организма и плода функционируют независимо друг от друга. В то же время тиреоидная система беременной женщины определяет характер течения гестационного процесса [1, 104]. Закладка щитовидной железы плода отмечается на 4–5-й неделе беременности (длина 2,5–3,5 мм), и в этот период из нервной пластинки происходит закладка центральной нервной системы плода [29]. Гормоны щитовидной железы необходимы плоду в данный период жизнедеятельности в первую очередь для формирования нервной системы, этапы развития которой представлены в табл. 1.11.

Онтогенез и регуляция тиреоидной функции во взаимосвязи с развитием мозга плода в разные периоды представлены на рис. 1.23 [114].

**Роль тиреоидных гормонов матери и плода на различных этапах формирования нервной системы плода [113]**

Этап, гестационный возраст	Этап развития нервной системы	Обеспеченность (источник) гормонов щитовидной железы
1-й этап: до 12–15 недель гестации	Закладка основных структур головного мозга: миграция нейроцитов, формирование коры, улитки, мозолистого тела, полосатого тела, органа зрения	Под действием тиреоидных гормонов матери
2-й этап: 15–40 недель гестации	Продолжаются процессы формирования центральной нервной системы, происходит созревание нейронов, миелинизация, синаптогенез	Под действием тиреоидных гормонов матери и плода
3-й этап: постнатальный период	Миелинизация центральной нервной системы, формирование мозжечка, зубчатого гиппокампа	Под действием тиреоидных гормонов новорожденного

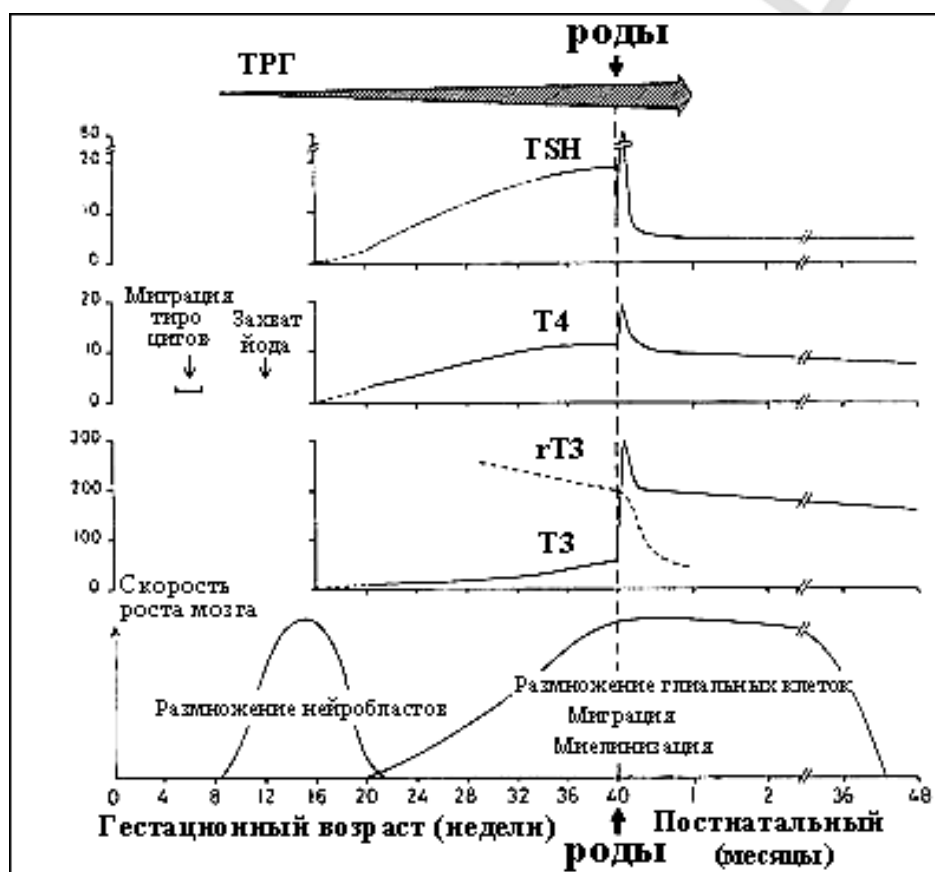


Рис. 1.23. Онтогенез и регуляция тиреоидной функции во внутриутробный и ранний постнатальный периоды во взаимосвязи со скоростью роста мозга (F. Delange, D. A. Fisher, 1995) [114]

Абсолютная масса щитовидной железы увеличивается параллельно нарастанию массы плода и срока беременности. Первые признаки гормональной активности щитовидной железы плода появляются в 6–8 недель [34, 46]. В период 9–11 недель возникают признаки двулобового строения щитовидной железы,

появляется структурная зрелость. Тиреоидная система плода начинает функционировать между 10 и 12 неделями беременности [101, 106]. В данный период происходит накопление йода тканью железы и образование йодтиронинов. Синтез и секреция тиреоидных гормонов начинаются с 15-й недели гестации, когда происходит созревание гипоталамо-гипофизарной системы и в крови плода определяется ТТГ [111]. Активность фетальной щитовидной железы целиком зависит от поступления йода из материнского организма, который свободно проникает через плаценту [97, 100] (рис. 1.24).

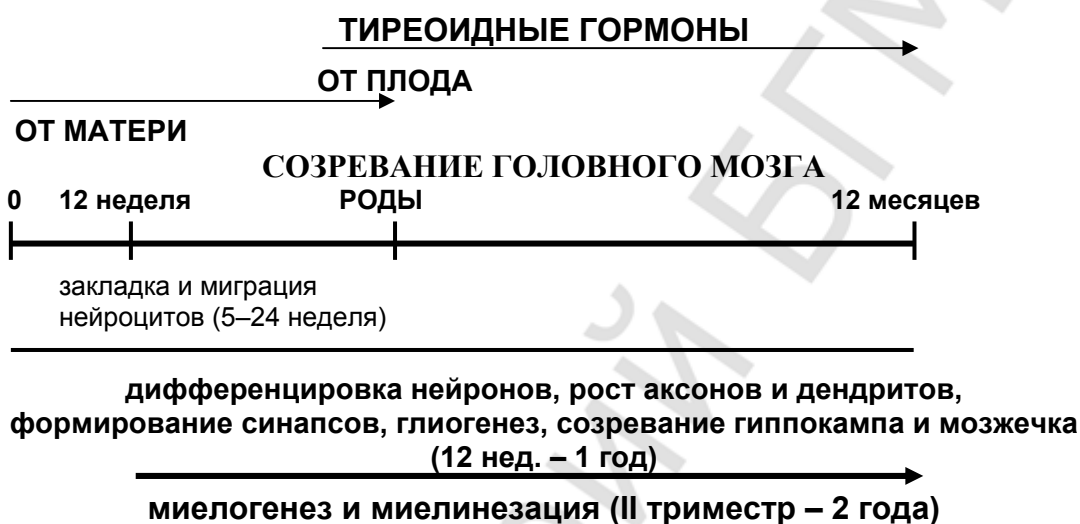


Рис. 1.24. Роль щитовидной железы матери в развитии ребенка (S. B. Nöhr, 2000) [115]

К 12–14 неделям гестации вся правая доля приобретает фолликулярное строение, к 14-й неделе беременности — левая доля [29, 100]. Данный период рассматривается как стадия гистологического становления железы, обеспечивающая ее функционирование (появляется первый коллоид). Окончательное формирование тиреоидной системы плода заканчивается к 14-й неделе беременности [29, 96, 106]. Активный период функционирования щитовидной железы плода, характеризующийся полной ее дифференцировкой, выявляется на 16–17-й неделе беременности, когда отмечается гиперстимуляция щитовидной железы, обусловленная дальнейшим формированием и функционированием фетоплацентарного комплекса. Однако в дальнейшем на 18–24-й неделе беременности происходит снижение ее функции, а в 24–28 недель это высокодифференцированный орган со всеми стадиями гормонообразования.

На всех этапах антенатального онтогенеза сохраняется асимметрия долей щитовидной железы (правая доля больше левой). Период с 21-й по 32-ю неделю беременности характеризуется по морфологическим признакам, как активный период щитовидной железы: появляются признаки отслаивания эпителия, резорбции коллоида, увеличение в правой доле размеров фолликулярного эпителия [1, 29]. Концентрация св.Т<sub>4</sub> у плода во втором триместре внутриутробного развития выше, чем в материнском организме, в то время как свободной фракции Т<sub>3</sub> — ниже. В последующие 33–35 недель гестации функция фетальной щитовидной железы остается сниженной, признаки гипофункции железы на-

блюдаются в 36–40 недель беременности. Щитовидная железа к концу фетального периода увеличивается в 13 раз [21, 29, 46, 100]. Эффекты тиреоидных гормонов в различные периоды жизни представлены в таблице 1.12 [101, 116–117].

Таблица 1.12

**Эффекты гормонов щитовидной железы в разные периоды жизни плода и новорожденного**

Период жизни	Влияние гормонов ЩЖ
Перинатальный	Формирование: – нервной системы – скелета
Перинатальный и постнатальный	– ↑ потребление кислорода в тканях (кроме мозга, селезенки, яичек) – регуляция деятельности дыхательного центра – стимуляция эритропоэза – ↑ продукции тепла – положительное хронотропное и инотропное действие на миокард – ↑ чувствительности рецепторов к катехоламинам – ↑ количества катехоламиновых рецепторов в сердечной мышце – стимулируют резорбцию и образование кости – стимулируют функцию желтого тела (важно для поддержания беременности на ранних сроках)

Примечание: ↑ — повышение

Во время родов в материнском организме происходит значительное увеличение уровня ТТГ, через 30 минут после родов у новорожденного уровень ТТГ повышается до 80 мЕд/л за счет физиологического стресса при рождении и перевязке пуповины, одновременно происходит увеличение  $T_3$  и  $T_4$ . В дальнейшем в течение первой недели жизни новорожденного отмечается транзиторный гипотиреоз за счет снижения уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. Стабильное соотношение гормонов щитовидной железы устанавливается к 1–1,5 месяцам постнатальной жизни (табл. 1.13) [118].

Таблица 1.13

**Рекомендуемые референтные значения уровня ТТГ (Национальная академия клинической биохимии США (NACB) [118])**

Возраст	Уровень ТТГ, мМЕ/л
Новорожденные (доношенные)	1,3–19,0
3 дня	1,1–17,0
10 недель	0,6–10,0
14 месяцев	0,4–7,0
5 лет	0,4–6,0
14 лет	0,4–5,0
Взрослые	0,4–4,0

Таким образом, в антенатальный период онтогенеза происходит формирование гистологической и цитологической структуры щитовидной железы. Тиреоидные гормоны необходимы эмбриону в первую очередь для формирования ЦНС, а также для адекватного формирования скелета и обеспечения синтеза белка [46].



Исследовав литературные источники, а также проведя с 1997 по 2007 гг. обследования беременных женщин, наблюдавшихся в 4-й женской консультации г. Минска («Республиканский центр по оказанию эндокринологической помощи беременным» (РЦОЭПБ); УЗ «1-я ГКБ», г. Минск), мы систематизировали литературные и собственные данные. В итоге нами разработана система скрининга и мониторинга ведения беременных, а также прегравидарная подготовка, которая будет представлена в разделе 1.7.2.1 «Йодная профилактика во время беременности». Всем женщинам, планирующим беременность, за 6 месяцев до зачатия целесообразно назначать калия йодид в суточной дозе 200 мкг, в дальнейшем — весь период беременности и лактации — рекомендовать продолжать прием данного лекарственного средства.

Нами обобщены и представлены в табл. 1.14 основные гормонально-метаболические изменения, отмечающиеся в организме женщины при физиологически протекающей беременности в зависимости от срока гестации.

Таблица 1.14

**Гормонально-метаболические изменения при физиологически протекающей беременности**

Первый триместр	Второй триместр	Третий триместр
↑чХГ → ↓ТТГ → ↑св.Т <sub>4</sub>	↓чХГ	↓чХГ
↑ эстрогены → ↑ТСГ → ↑общ Т <sub>4</sub> → ↓св.Т <sub>4</sub> → ↑ТТГ	↑↑ эстрогенов → ↑↑ТСГ → ↑общ Т <sub>4</sub> → ↓св.Т <sub>4</sub> → ↑ТТГ	Стабилизация уровня эстрогенов
—	↑ плацентарного дейодирования Т <sub>4</sub> (дейодиназами II и III типа) → ↓Т <sub>4</sub> → ↑Т <sub>3</sub> , ↑рТ <sub>3</sub> , ↑Т <sub>2</sub>	↑↑ плацентарного дейодирования Т <sub>4</sub> (↑↑ активность дейодиназы III типа) → ↓Т <sub>4</sub> → ↑рТ <sub>3</sub> , ↑Т <sub>2</sub>
—	Переход йода через плаценту для синтеза фетальных гормонов	↑↑ перехода йода через плаценту для синтеза фетальных гормонов
Переход Т <sub>3</sub> , Т <sub>4</sub> через плаценту	Переход Т <sub>3</sub> , Т <sub>4</sub> через плаценту	Переход Т <sub>3</sub> , Т <sub>4</sub> через плаценту
↑ОЦК → относит. ↓св.Т <sub>4</sub> → ↑ТТГ	↑ОЦК → относит. ↓св.Т <sub>4</sub> → ↑ТТГ	↑ОЦК → относит. ↓св.Т <sub>4</sub> → ↑ТТГ
↑СКФ → ↑ экскреция йода с мочой	↑СКФ → ↑ экскреция йода с мочой	↑СКФ → ↑ экскреция йода с мочой
Незначительное ↑ТГ	↑ТГ	↑↑ ТГ

Примечания: ↑ — повышение, ↓ — понижение; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ОЦК — объем циркулирующей крови

Таким образом, во время беременности особенно важно правильно определить состояние эндокринной системы и механизмы ее адаптации, определяющие гестационные изменения в организме матери, которые напрямую связаны с функцией фетоплацентарного комплекса и созреванием плода на эмбриональной и последующих стадиях внутриутробного развития.

## 1.6. Изменения в надпочечниках при физиологически протекающей беременности

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система обеспечивает адаптацию организма к окружающей среде. Во время беременности выявляются более выраженные изменения в корковом слое по сравнению с мозговым слоем надпочечников. Глюкокортикоиды, вырабатываемые в корковом слое, участвуют во всех видах обмена веществ, выполняя в организме жизненно важные функции [2, 34]. Их основные физиологические эффекты выражаются усилением процессов гликогенолиза, глюконеогенеза в печени и снижением периферической утилизации глюкозы; увеличением катаболизма белков; усилением процессов липолиза; стабилизацией клеточных и лизосомальных мембран [1, 10, 119–121]. Одной из важных функций минералокортикоидов является регуляция ионного гомеостаза: они увеличивают реабсорбцию ионов натрия, что сопровождается возрастанием объема циркулирующей крови и уровня артериального давления; повышают секрецию ионов калия и водорода в проксимальных почечных канальцах и других органах-мишенях [1, 11] (рис. 1.25).

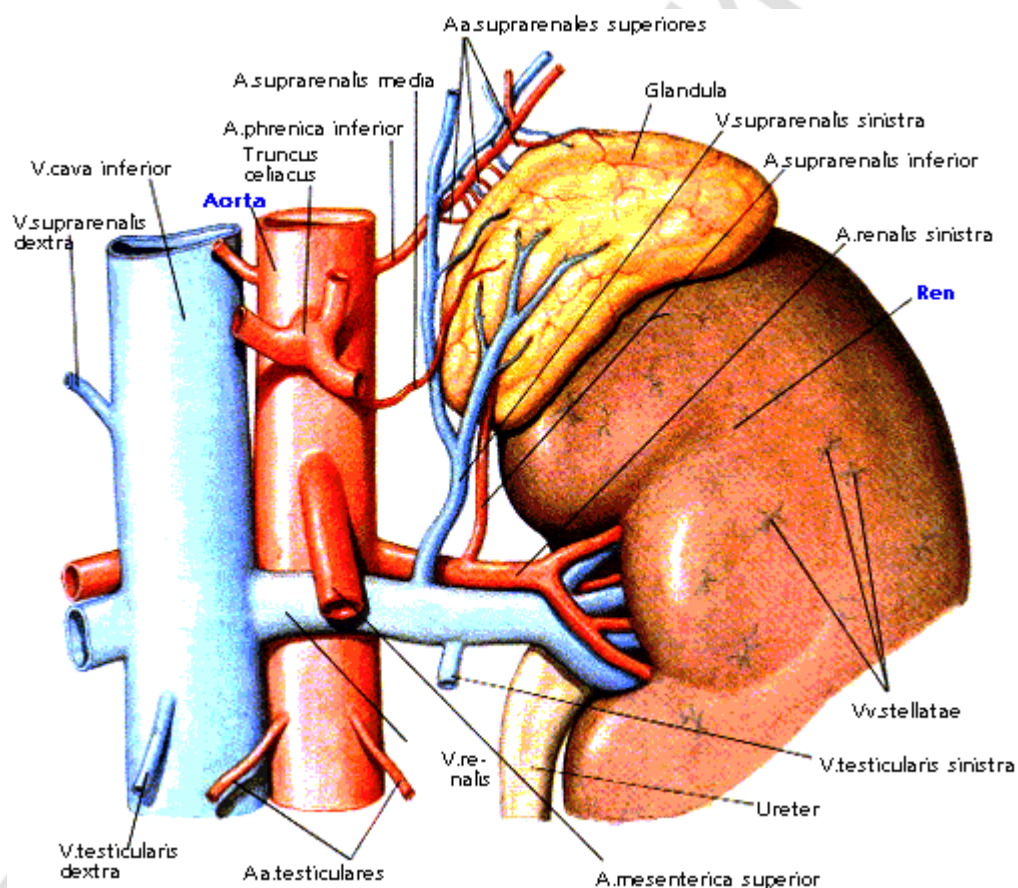


Рис. 1.25. Анатомо-физиологическая локализация надпочечников (D. Shier, J. Butler, R. Lewis, 1996) [65]

Таким образом, в последнее время беременность рассматривается как «гестационный стресс», вызывающий весь комплекс изменений, характерных для стрессорного воздействия, где важная роль принадлежит надпочечникам.

### **1.6.1. ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ЖЕНЩИН**

Во время беременности продукция надпочечниковых кортикостероидов постепенно нарастает и достигает пика к моменту родов [1]. Проведенные исследования показали, что повышение уровня общего кортизола в материнском организме с конца первого триместра беременности и до момента родов происходит за счет повышенного связывания со специфическим белком — транскортином (80 %), в меньшей степени — с альбумином и другими белками плазмы [11]. Возрастающее количество эстрадиола, синтезируемого формирующейся плацентой, активизирует в печени беременной женщины синтез белков, связывающих транскортины: тестостерон-эстрадиольсвязывающий глобулин, тироксинсвязывающий глобулин. Однако уровень свободного кортизола в крови до 18–21 недель беременности не меняется, повышается в 18–21-ю и в 26–29-ю недели гестации, на поздних сроках беременности (35–40 недель) возрастает в 3 раза [11, 29]. Физиологические эффекты изменений концентрации общего и свободного кортизола в крови беременной женщины многообразны. Повышение уровня свободного кортизола во втором и третьем триместре способствует снижению чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы к стрессовым факторам [1, 10, 11]. Кортизол активизирует процессы глюконеогенеза в печени и таким образом повышает уровень глюкозы в крови материнского организма, столь необходимой для адекватного развития плода, а также усиливает торможение иммунной системы беременной женщины за счет угнетения образования антител [2, 35]. Во время беременности возрастает продукция альдостерона, а это наряду с почечными эффектами эстрогенов и прогестерона обуславливает повышение реабсорбции натрия в почках и приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости [1, 6, 11].

### **1.6.2. РАЗВИТИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ В АНТЕНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ОНТОГЕНЕЗА**

Надпочечники плода формируются достаточно рано. Кортикальная часть надпочечников образуется из участка целомического эпителия, расположенного между первичными почками (интерренальное тело) на 5-й неделе эмбриогенеза. Первоначально из ацидофильных клеток развивается первичная (фетальная) кора, а с 10-й недели начинает формироваться дефинитивная кора за счет мелких базофильных клеток, окружающих первичную кору. На 6–7-й неделе эмбрионального развития из зачатка симпатических ганглиев в интерренальное тело внедряются нейробласты, которые размножаются и дают начало хромоаффинным железистым клеткам, образующим мозговое вещество надпочечников. К концу первого триместра беременности надпочечники плода достигают размера его почки, при этом фетальная зона составляет более 80 % объема. За период с 6 до 40 недель антенатального развития размеры надпочечников увеличиваются неравномерно: ширина и высота возрастает более чем в 10 раз, толщина — всего в 2,5 раз. Синтез кортизола в дефинитивной коре надпочечников начинается в 10–11 недель беременности, вначале без стимулирующего действия эмбрионального АКТГ. К середине второго триместра гестации аденогипофиз плода начинает секретировать АКТГ для адекватной работы гипоталамо-гипофизарно-

надпочечниковой системы. Почти весь плодовой кортизол находится в свободном биологически активном состоянии, так как печень плода недостаточно синтезирует транскортин [1, 29, 46].

Таким образом, к моменту рождения кора надпочечников плода представлена наружной (дефинитивной) зоной, дифференцированной по пучковому и клубочковому типам, а также внутренней (фетальной) зоной. В то же время сетчатая зона отсутствует; мозговой слой не выражен. Внутренняя (фетальная) зона к концу физиологически протекающей беременности составляет  $\frac{3}{4}$  железы. К концу внутриутробного периода развития происходит снижение ферментативной активности коры надпочечников и накопление в цитоплазме клеток липидов — «субстратов» стероидных гормонов. В фетальном надпочечнике синтезируются преимущественно промежуточные формы стероидов (кортизол). Их высокий уровень необходим плоду для обеспечения стероидогенеза в плаценте; участия в адаптационных реакциях до и после рождения; регрессии вилочковой железы; накопления гликогена в печени; созревания тканей, особенно легких. После рождения масса надпочечников уменьшается за счет инволюции фетальной зоны, заканчивающейся к концу 1-го года жизни ребенка [6, 11, 29].

### **1.7. Роль витаминов и микроэлементов в нормальном развитии беременности**

Роль витаминов и минералов в поддержании метаболических процессов в организме матери и плода неоспорима. За последнее время население промышленно развитых стран значительно сократило объем потребляемой пищи. Это связано со снижением энергетических затрат, изменились также питательные свойства самих продуктов, значительную часть которых составили рафинированные, консервированные продукты питания. Вышеперечисленные факты привели к снижению потребления количества витаминов и микроэлементов в общей популяции.

#### **1.7.1. ИЗМЕНЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ВИТАМИНАХ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ**

Во время беременности часто отмечаются гиповитаминозы, обусловленные как недостаточным поступлением витаминов с пищей, так и их повышенным расходом вследствие поступления к плоду. Потребность плода и новорожденного в витаминах выше, чем у взрослых. У новорожденных часто обнаруживаются гиповитаминозы, которые негативно сказываются на развитии ребенка. С целью профилактики гиповитаминозов при физиологически протекающей беременности беременным женщинам назначают комплексы витаминов и минералов. Некоторые комплексы, в состав которых входят витамины в больших дозах, во время беременности противопоказаны [122, 123].

В организме женщины витамины преобразуются в коферменты, которые действуют как непосредственные агенты дезактивации высокоактивных химических веществ. Основная часть ферментативных реакций зависима от витаминов; их внутренние взаимодействия лежат в основе метаболического равновесия. То же происходит и при энергетическом обмене: клеточном дыхании, гликолизе

и цитоплазматическом гликонеогенезе, липолизе путем бета-окисления в митохондриях. Основной отличительной чертой витаминов является полное отсутствие какой-либо питательной ценности (энергии), поскольку с ними практически не поступают калории, обеспечивающие энергетическую емкость рациона. Витамины подразделяют на водорастворимые и жирорастворимые [124–125].

***Роль жирорастворимых витаминов при беременности и лактации.*** Жирорастворимые витамины, такие как витамин А (группа ретиноидов), поступает к плоду через плаценту посредством пассивной диффузии. Его содержание в тканях плода несколько ниже в крови пуповины, чем в плазме крови беременной женщины. Рекомендуемая доза препарата составляет 8000 МЕ. При беременности ретинол необходим для роста, дифференцировки различных тканей плода; правильной закладки репродуктивных органов; нормального развития клеточных и субклеточных мембран; синтеза соединительной ткани хрящей и костей плода; регуляции синтеза белков. Активизация белкового обмена приводит к более выраженному синтезу антител и факторов неспецифической защиты организма от инфекции. Данный витамин требуется для нормальной регенерации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функционирования бокаловидных клеток. Ретинол обеспечивает нормальную функцию сетчатки, участвует в синтезе зрительного фермента родопсина; ретиноевая кислота необходима для роста, дифференцировки эпителиальной ткани, синтеза ряда рецепторов. Однако чрезмерное потребление витамина А может привести к тератогенному эффекту — нарушению формирования лицевого скелета, аорты, микрофтальмии, атрезии желудка [123–125]. При лактации женщина должна потреблять не менее 6000 МЕ витамина А в сутки [124–125].

Кроме того, для человека имеют существенное значение еще 2 вещества — витамин Д<sub>2</sub> (эргокальциферол) и витамин Д<sub>3</sub> (холекальциферол). Они попадают к плоду через плаценту, а после рождения — с молоком матери. Активной формой витамина Д является кальцитриол, который образуется в почках из предшественника кальцидола. Он активно проникает через плаценту, его концентрация в крови плода та же, что и в крови беременной женщины. Суточная потребность в витамине Д<sub>3</sub> у беременных и кормящих женщин по данным NIH (1994), NOF Osteoporosis Clinical Uptotes (2002) составляет 400–600 МЕ в сутки [125, 126].

Из группы восьми токоферолов биологической активностью обладает  $\alpha$ -токоферол (витамин Е). Он поступает к плоду через плаценту, однако проникновение его не велико, тем не менее, наблюдается накопление в развивающемся эмбрионе. Основными органами депонирования служит жировая ткань, печень и мышцы. Данный витамин важен для формирования клеточных и субклеточных мембран; суточная потребность во время беременности составляет 15 МЕ. Этот витамин сохраняет жирные кислоты в мембранах тромбоцитов, тем самым препятствует образованию эндоперекисей и таким образом ограничивает процессы агрегации кровяных телец. Важной функцией витамина Е является антиоксидантная, регулирующая синтез сурфактантов легких и активизирующая синтез гема, входящего в состав гемоглобина, миоглобина, каталаз, пероксидаз и цитохромов [125, 127–128]. В период лактации витамин Е назначают в дозе 16 МЕ (16 мг) в сутки [125].

Витамин К, или антигеморрагический витамин (нафтохиноны), необходим для обеспечения процессов нормального свертывания крови, потребность в нем составляет около 0,1 мг в сутки. Витамин участвует в активизации генов, регулирующих процессы синтеза ряда белков, являющихся факторами свертывания крови (протромбин, проконвертин, антигемофильный глобулин В), и активизирует синтез белка, поддерживающего эластичность сосудов. Микрофлора кишечника синтезирует витамин К<sub>2</sub> (менахиноны), в то время как витамин К<sub>1</sub> (филлохиноны) поступает в организм с пищей (капуста, шпинат, зеленые томаты, печень). Витамин К проникает в грудное молоко, что, однако, не имеет отрицательных последствий, поскольку всасывание данного витамина в органах пищеварения ребенка минимальное [125, 128].

**Водорастворимые витамины и их роль в период гестации.** Водорастворимые витамины играют важную роль в течение физиологической беременности. Одним из основных витаминов данной группы является аскорбиновая кислота (витамин С), которая поступает через плаценту в плод. Головной мозг плода содержит в 4–11 раз больше аскорбиновой кислоты (необходима для синтеза медиаторов ЦНС), чем мозг взрослого человека. После рождения уровень данной кислоты в мозге постепенно снижается. Витамин С нужен для обеспечения синтеза коллагена и норадреналина. Путем активации окислительно-восстановительных процессов аскорбиновая кислота способствует всасыванию железа из кишечника; включению его в гем; повышению активности редуктазы, переводящей фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую; стимуляции детоксицирующей функции печени, в частности метаболизма билирубина, интерферона, лизоцима, антител. Она необходима для активации процесса превращения витамина Д из неактивной формы в активную, что необходимо для правильного формирования хрящевой и костной ткани. В более поздние сроки беременности отмечается антиоксидантная активность аскорбиновой кислоты внутри клеток, особенно легочной ткани, которая проявляется только при наличии других антиоксидантов (токоферол, глутатион). Суточная потребность в витамине С во время беременности составляет до 80 мг. Высокие дозы аскорбиновой кислоты (более 100 мг/сут) при отсутствии инфекционного процесса, гипоксии ткани плода и других патологических состояний, требующих повышенного потребления данного витамина, могут привести к прооксидантному эффекту (избыточное окисление), у новорожденного может измениться форма эритроцитов, развиться гемолиз или кровоточивость. Витамин С проникает в грудное молоко. Потребность в нем кормящих женщин больше, чем при беременности, и составляет 90–100 мг в сутки [124–125, 128].

В организм беременной женщины никотиновая кислота (витамин РР, или В<sub>5</sub>) поступает с пищей, она образуется также в печени и эритроцитах из триптофана. Около 3 % данной кислоты превращается в витамин РР из триптофана. Во время беременности необходимо принимать 15–17 мг/сут этого витамина. Витамин РР поступает в плод через плаценту посредством пассивного транспорта, а затем накапливается в его тканях. Он необходим для нормального функционирования ЦНС, закладки и дальнейшего развития кожи, функционирования кишечника новорожденного. Амид никотиновой кислоты (никотинамид) входит

в состав ферментов дегидрогеназ в виде НАД и НАДФ, участвующих в синтезе жиров, гликолизе, транспорте ионов водорода. Никотиновая кислота проникает в грудное молоко, где содержание ее стабильно и составляет 0,29 мг на 100 мл; потребность в витамине РР кормящих женщин составляет 20 мг/сут [124–125].

Тиамин (витамин В<sub>1</sub>) — один из наиболее нужных для нормального формирования плода, при его недостатке: нарушается активность ферментов цикла трикарбоновых кислот, что способствует нарушению метаболизма глюкозы и снижению образования АТФ; ослабевает сократительная деятельность миокарда, возможно развитие аритмии и сердечной недостаточности; развивается метаболический ацидоз, атония желудка и кишечника. Тиамин легко проникает через плаценту, его уровень в крови плода выше, чем в материнском организме. Во время беременности всегда отмечается снижение концентрации витамина В<sub>1</sub> (развитие токсикоза, фетотоксический эффект), что является основанием для дополнительного его назначения (не менее 1,5 мг/сут). В женском молоке содержание тиамина увеличивается по мере продолжения лактации; потребность кормящих матерей составляет 1,7 мг/сут [123–125].

Рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>) в большом количестве содержится в пищевых продуктах, преимущественно животного происхождения. Он выполняет исключительно важные функции: входит в состав коферментов тканевого дыхания, обеспечивает жизнедеятельность кишечной палочки, синтезирующей ряд витаминов. Дефицит рибофлавина в организме беременной женщины может приводить к гипотрофии плода и, возможно, к его внутриутробной гибели; нарушению дыхания и синтетических процессов в тканях, приводящих к нарушениям в канальцах почек, анемии, снижению неспецифической резистентности к инфекциям; рождению детей с врожденными нарушениями нервных пучков. Во время беременности женщина должна получать ежедневно 1,6 мг рибофлавина. Витамин проникает в грудное молоко, его концентрация напрямую зависит от величины принятой дозы препарата и от концентрации витамина в плазме крови, поэтому женщина должна потреблять не менее 2 мг рибофлавина в сутки [123, 125, 127].

Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) активно транспортируется через плаценту к плоду; в пуповинной крови его содержание больше, чем в плазме крови матери. В организм беременной женщины пиридоксин поступает с пищей животного и растительного происхождения, он синтезируется также микрофлорой кишечника. Основной формой витамина В<sub>6</sub> является пиридоксаль-фосфат, который активизирует транспорт аминокислот через клеточные мембраны, синтез транспортных белков — сидерофиллина, переносящего железо в костный мозг, процессы катаболизма аминокислот; образование в печени кофермента А; необходим для поддержания в миокарде плода обменных процессов, обеспечивающих сократительную функцию сердца. Снижение содержания пиридоксина в организме беременной при гестации является одной из причин тошноты и рвоты в первом триместре беременности. Недостаток данного витамина в периоды развития головного мозга плода нарушает созревание нейронов в области хвостатого ядра, ядер экстрапирамидной системы, уменьшает число синапсов в головном мозге. Суточная доза пиридоксина может достигать 100 мг. Содержание витамина В<sub>6</sub> в молоке женщины напрямую зависит от качества питания [124–125, 128].

Фолиевая кислота (витамин В<sub>9</sub>, или витамин В<sub>с</sub>) имеет первостепенное значение во время беременности, поскольку ее метаболиты принимают участие в синтезе ДНК. Дефицит ее во время беременности может способствовать развитию серьезных нарушений у плода: дефекта нервной трубки, выражающегося в анэнцефалии, гидроцефалии, мозговых грыжах, отсутствии желудочков мозга. Гиповитаминоз витамина В<sub>с</sub> может привести к развитию мегалобластной анемии беременной, токсикозу, частичной или полной отслойке плаценты, повышению риска мертворождения или недоношенности. Потребность в фолиевой кислоте во время беременности увеличивается до 0,4–0,6–0,8 мг в сутки. Эта кислота интенсивно поступает к плоду через плаценту, и в конце беременности содержание ее в плазме крови и эритроцитах плода выше, чем в крови матери. У новорожденного содержание фолиевой кислоты постепенно снижается. Она проникает в грудное молоко и для нормальной жизнедеятельности ребенка мать в период лактации должна дополнительно принимать ежедневно 0,5 мг фолиевой кислоты [125, 129].

При беременности наблюдаются своеобразные «ножницы» между уровнем цианкобаламина (витамин В<sub>12</sub>) в крови и потребностью организма женщины и плода в нем. Содержание витамина В<sub>12</sub> снижается в 1,5–2 раза при физиологически протекающей беременности, в то время как потребность возрастает на 50–60 %. Суточная потребность в цианкобаламине при гестации составляет 2,5 мг. В материнском организме данный витамин превращается в кофактор, сопутствующий образованию активных форм фолиевой кислоты, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот, деления клеток. Витамин В<sub>12</sub> поступает к плоду через плаценту, накапливается в печени. Янтарная кислота, образующаяся при участии данного кофактора, необходима для синтеза миелина у плода, правильного формирования и функционирования нервных стволов, а также периферических нервов, обеспечения нервно-мышечных передач. Во время лактации женщина должна получать не менее 4 мг цианкобаламина в сутки, чтобы ребенок с молоком матери получал необходимое количество витамина В<sub>12</sub> (0,3–0,5 мкг/сут). Гипервитаминоз не опасен, поскольку избыточное количество витамина В<sub>12</sub> выводится из организма [123, 125, 128].

### **1.7.2. ВАЖНОСТЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ**

Во время беременности и лактации повышается биологическая роль микроэлементов, необходимых для нормального функционирования органов и тканей, активизации метаболических процессов путем активирования ферментов, гормонов, витаминов и ряда белков. Влияние факторов, участвующих во всех биохимических реакциях, проявляется особенно ярко, когда речь идет о роли в метаболизме некоторых микроэлементов во время гестации [123, 125, 129].

#### **1.7.2.1. Йодная профилактика во время беременности**

Беременность является пусковым фактором развития йодного дисбаланса и приводит к состоянию относительного дефицита данного микроэлемента, который необходим для нормального течения гестации. Всемирная организация здравоохранения, Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ), Международный комитет по



контролю за йоддефицитными расстройствами (ICCIDD) определили 3 уровня тяжести йодного дефицита: легкий (потребление йода 50–99 мг/сут), средний (20–49 мг/сут) и тяжелый (менее 20 мг/сут) [106]. Медиана йодурии, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, является индикатором снижения йодного обеспечения и служит важным параметром для гестационного периода в связи с возрастанием гормональной потребности при беременности [23, 92, 94].

По данным исследований, проведенных под эгидой ВОЗ в 1997–2000 г., территория Республики Беларусь относится к регионам с эндемической йодной недостаточностью легкой и средней тяжести [130].

При дефиците микроэлемента йода формируются йоддефицитные заболевания (ЙДЗ). По определению ВОЗ (2001 г.) они складываются из патологических состояний, развивающиеся в результате йодного дефицита, которые могут быть предупреждены при нормализации потребления йода (табл. 1.15) [131].

Таблица 1.15

**Патологические проявления, ассоциированные с дефицитом микроэлемента йода (ВОЗ, 2001) [94]**

Возрастной период, группа населения	Проявления йодного дефицита и (или) форма патологии
Внутриутробный период	– спонтанные аборт – мертворождение – врожденные аномалии – повышение перинатальной смертности – повышение детской смертности – нарушения когнитивных функций
Период новорожденности (неонатальный период, раннее детство)	– психомоторные нарушения – врожденный (неонатальный) зоб – врожденный (неонатальный) гипотиреоз – нарушения когнитивных функций
Детский и подростковый период	– зоб – гипотиреоз (субклинический, легкий) – нарушения интеллекта – задержка физического развития
Взрослые	– зоб и его осложнения – гипотиреоз (субклинический, легкий) – нарушения когнитивных функций – йодиндуцированный тиреотоксикоз – повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах
Все возрастные группы	– зоб – гипотиреоз – нарушения когнитивной (познавательной) функции – повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

Формирование йододефицитной патологии ЩЖ включает несколько последовательных этапов: диффузный нетоксический (эндемический диффузный) зоб, узловой (многоузловой) нетоксический зоб, функциональная автономия щитовидной железы, йодиндуцированный тиреотоксикоз. Йодный дефицит в популяции увеличивает частоту соматических туморогенных мутаций тиреоидных фолликулярных клеток с высоким ростовым потенциалом [90].

Большому риску развития заболеваний, связанных с дефицитом йода, подвержены группы населения, которые по определенным физиологическим причинам испытывают повышенную потребность в йоде (табл. 1.16).

Таблица 1.16

**Группы повышенного риска развития йододефицитных заболеваний, требующих особого контроля при проведении йодной профилактики (ЮНИСЕФ, 2006) [132]**

Группа риска	Представитель
Группы риска, требующие проведения дополнительной профилактики с использованием лекарственных препаратов йода	– Дети от 0 до 3 лет – Беременные женщины – Кормящие женщины
Группы риска, требующие проведения дополнительной профилактики с использованием лекарственных препаратов йода в случае отсутствия эффективной программы йодирования соли	– Подростки – Работники АЭС – Женщины репродуктивного возраста

Йодная недостаточность является связующим звеном между тиреоидными нарушениями у матери и плода. Йодный дефицит ведет к хронической гиперстимуляции ЩЖ; относительной гипотироксинемии; зобогенезу; повышенному риску развития гипотиреоза; генитальной, экстрагенитальной патологии; акушерским осложнениям и выкидышам у беременных женщин; неонатальному зобу, гипотиреозу и врожденным аномалиям у плода; к увеличению перинатальной и детской смертности, снижению уровня интеллектуального развития потомства [46, 93, 96]. Чем ниже медиана йодурии, диагностированная во время беременности, тем более выражены нарушения фертильности. С йодным дефицитом во время беременности связано развитие гипогалактии и снижение содержания йода в грудном молоке. Йод необходим на всех этапах формирования и функционирования нервной системы плода, ребенка, взрослого человека.

По данным популяционного исследования, проведенного в Западной Африке, регионе тяжелого йодного дефицита, более чем у 40 % женщин отмечено более 3 выкидышей и снижение интегрального показателя фертильности (табл. 1.17).

Таблица 1.17

**Йодный дефицит и фертильность (J. C. Dillon, J. Milliez, 2000)**

Медиана йодурии, мкг/л	Степень йодного дефицита	Число обследуемых, n	Число женщин, имевших		
			выкидыши (более 3)	мертворождения	снижение фертильности
Менее 20	Тяжелая	566	238 (42 %)	38 (6,7 %)	276 (49 %)
20–50	Умеренная	561	121 (21,5 %)	31 (5,5 %)	152 (27 %)
51–100	Легкая	3051	53 (17,4 %)	14 (4,6 %)	67 (22 %)
101–150	Отсутствует	1062	176 (16,6 %)	44 (4,1 %)	220 (21 %)

Недостаточное поступление йода в организм в период эмбриогенеза приводит к врожденному дизонтогенезу высших психических функций, в тяжелых случаях — формированию состояний умственной отсталости различной степени, а при более легких формах — пограничных либо парциальных нарушений интеллекта. Установлено, что в регионах со средней и легкой степенью йодного дефицита без проведения йодной профилактики каждое следующее поколение имеет показатели IQ (уровня интеллектуального развития) на 10–15 % ниже, чем предыдущее [94, 106, 131, 133–134].

В Республике Беларусь постоянно совершенствуется оказание специализированной медицинской помощи женщинам в период беременности. В динамике гестации О. Н. Харкевич (2001) изучила циркадные биоритмы ТТГ, ТГ, Т<sub>4</sub>, Т<sub>3</sub> и ТСГ у 178 практически здоровых беременных женщин. У 76 (42,7 %) из них (1-я группа) во втором и третьем триместре гестации проводили профилактику ЙДЗ, которая включала ежедневный прием 100–200 мкг калия йодида или 1–2 раза в неделю антиструмина (калия йодид 1000 мкг). У 102 (57,3 %) женщин препараты йода не применяли (2-я группа). Установлено достоверное повышение концентрации ТТГ, ТГ, Т<sub>4</sub>, Т<sub>3</sub> и ТСГ, выявлена положительная умеренная кросс-корреляция продукции ТСГ с уровнями эстрадиола и эстриола в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). У женщин 1-й группы беременность была достоверно более продолжительная ( $282,3 \pm 1,01$  дня) по сравнению со 2-й ( $270,1 \pm 1,09$  дня), зрелость шейки матки по шкале Бишопа —  $8,1 \pm 0,23$  и  $7,8 \pm 0,16$  соответственно ( $p < 0,05$ ), спонтанные и программированные роды наблюдались у 69 (90,8 %) и 88 (86,3 %) рожениц соответственно, частота абдоминального родоразрешения на 13,7 % выше во 2-й группе, отмечены более низкие результаты по шкале Апгар у новорожденных во 2-й группе ( $7,8 \pm 0,20$  балла) по сравнению с 1-й группой ( $8,68 \pm 0,24$  балла). Был сделан вывод, что в динамике гестации увеличивается потребность в тиреоидных гормонах, что приводит к функциональному напряжению гипотизарно-тиреоидной системы у беременных; профилактический прием калия йодида по 200 мкг ежедневно во втором и третьем триместрах беременности, нормализация функции щитовидной железы приводит к оптимизации продолжительности периода гестации и массы тела новорожденных, а также к достоверному увеличению ponderального индекса и оценки по шкале Апгар при рождении [135].

Принципиальный интерес представляет динамика врожденного гипотиреоза и транзиторных нарушений тиреоидной функции у новорожденных по результатам скрининга первичного врожденного гипотиреоза — важнейшего маркера йоддефицита. В Республике Беларусь в период с 1994 года в Научно-исследовательском институте охраны материнства и детства (сейчас — ГУ РНПЦ «Мать и дитя») проводился скрининг новорожденных с определением уровня ТТГ для выявления врожденного гипотиреоза. Для сравнения приведены данные по частоте регистрации транзиторных нарушений тиреоидной функции у новорожденных в 1994–1998 гг. (до начала активных мероприятий по ликвидации йодной обеспеченности) и в 2004–2005 гг. (в период развернутых мероприятий по внедрению стратегии ликвидации йодной недостаточности), свидетельствующие о значимом снижении частоты регистрации нарушений тиреоидной функции у новорожденных в 2004–2005 гг. (табл. 1.18) [136–138].

Проведены работы, показавшие, что в регионах с легкой и средней степенью йодной недостаточности отмечается увеличение во время беременности объема щитовидной железы на 20–35 %, причем после родов он не возвращается к исходному уровню [93, 99, 97, 102]. По данным D. Glinoe (1995) и В. В. Фадеева (2003) у новорожденных, рожденных матерями, не проходившими йодную профилактику, объем щитовидной железы на 40 % больше, чем у детей, рожденных женщинами, получавшими йодсодержащие препараты во время беременности;

с развитием зоба в 10 % случаев вскоре после рождения [92, 99]. Изменения объема щитовидной железы положительно коррелируют с изменениями ТГ в сыворотке крови и отрицательно — с уровнем экскреции йода с мочой [139–142].

Таблица 1.18

**Динамика частоты транзиторных нарушений тиреоидной функции у новорожденных из различных регионов Беларуси (1994–1998 гг. и 2004–2005 гг.)\***

Область (город)	1994–1998 гг.			2004–2005 гг.		
	Число обследованных	Число ТН		Число обследованных	Число ТН	
		абс.	%		абс.	%
г. Минск	55535	363	0,65	30785	3	0,0097
Минская	48912	1264	2,58	23929	2	0,0083
Брестская	58863	2104	3,92	26533	1	0,0037
Гродненская	39271	408	4,14	18068	4	0,022
Витебская	41311	2310	2,82	18249	2	0,01
Могилевская	41101	1627	5,12	18212	5	0,027
Гомельская	53602	1163	0,76	25278	4	0,015

Примечание: таблица представлена по данным доклада сотрудницы ГУ РНПЦ «Мать и дитя» Т. В. Колковой на республиканской конференции эндокринологов в 28.12.2005 г.; ТН — транзиторные нарушения

При йодном дефиците наблюдается хроническое напряжение адаптивных механизмов, приводящих к гиперстимуляции щитовидной железы и формированию зоба у матери и плода, а при неспособности щитовидной железы продуцировать достаточное количество тиреоидных гормонов — к развитию относительной гестационной гипотироксинемии и нарушению процессов развития ЦНС плода. В условиях йодной недостаточности (даже легкой степени) на фоне недостаточных запасов интратиреоидного йода способность щитовидной железы матери вырабатывать дополнительное количество  $T_4$  заметно снижена, поэтому железа лишена возможности обеспечивать организм беременной женщины и плода достаточным количеством тиреоидных гормонов (табл. 1.19) [26, 93, 106, 143–144].

Таблица 1.19

**Обмен тиреоидных гормонов при различном поступлении йода в сутки**

Параметр	Поступление йода, мкг	Экскреция йода, мкг	Затраты йода на продукцию тиреоидных гормонов, мкг	Содержание йода в щитовидной железе
Нормальное потребление йода (вне беременности)	150	80	80	Стабильное
Легкий йодный дефицит (вне беременности)	70	80	80	Расход 10 мкг
Беременность в условиях легкого йодного дефицита	70	95	120	Расход 15–20 мкг

В эндемичных по дефициту йода регионах у большинства беременных женщин формируются субклинические или явные патологические нарушения [91–93, 99, 106, 111, 141, 145–146]:

– относительная или явная гестационная гипотироксинемия (что подтверждается аномальным снижением концентрации св.  $T_4$  в сыворотке крови и (или) отношением общего содержания ТГ к уровню транспортного глобулина; во второй половине гестации — повышением уровня гипофизарного ТТГ по принципу

относительной обратной связи и (или)  $T_3$ , который не проникает в нейроны головного мозга плода);

- избыточная утечка из фолликулов щитовидной железы коллоидального белка ТГ, молекулы которого имеют обедненные запасы тиреоидных гормонов;
- супрафизиологическая гипертрофия щитовидной железы (что подтверждается нарастанием тиреоидного объема) вплоть до формирования диффузного зоба.

Согласно международным рекомендациям, при планировании беременности или ее внеплановом наступлении в план обследования должно быть включено исследование уровня ТТГ с целью оценки функции щитовидной железы, а также титра антител к тиреоидной пероксидазе (АТкТПО) для уточнения диагноза и определения тактики ведения во время беременности.

Новейшие представления о роли йодного обеспечения в формировании здорового ребенка позволили специалистам известных мировых организаций, переработать свои рекомендации по нормативам физиологического потребления йода для беременных и кормящих женщин, которые представлены в табл. 1.20 [113, 147].

Таблица 1.20

**Рекомендуемые беременным и кормящим женщинам дозы йода (мкг/сут), принятые в различных странах мира**

Группа женщины	Страна (год), рекомендуемые дозы йода (мкг/сут)				ВОЗ
	Австралия (1990)	Великобритания (1991)	Германия, Австрия	США, Канада (2001)	
Беременные	175	150	230	220	200
Кормящие	200	200	260	290	200

С целью профилактики гестационного зобогенеза женщина за 6–12 месяцев до наступления беременности должна получать адекватные физиологические дозы йода (150–200 мкг/сут) [92–94, 96, 106]. В то же время массовые исследования содержания йода в пищевых рационах, при которых не происходило развитие зоба, позволили пересмотреть и установить нормы его потребления в разные периоды жизни человека (табл. 1.21).

Таблица 1.21

**Суточная потребность в йоде в зависимости от возраста и физиологического состояния организма человека (ВОЗ, 2005 г.)**

Группа	Потребность в йоде, мкг/сут
Дети дошкольного возраста (0–6 лет)	90
Дети школьного возраста (6–12 лет)	120
Дети старше 12 лет и взрослые	150
Беременные женщины	250
Кормящие женщины (период лактации)	250 (300*)

Примечание: \* Национальная академия наук США (2001)

Только путем достижения длительного состояния с достаточным интратиреоидным запасом йода (10–20 мг) можно предотвратить срыв адаптационных механизмов в ответ на повышенную потребность в тиреоидных гормонах в период гестации. Исследования, проведенные В. В. Фадеевым (2005) и международные исследования доказали, что потребление йода во время беременности

и лактации в дозе 200 мкг в сутки не оказывают отрицательного влияния на организм женщины и ребенка; не способствуют развитию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и самопроизвольным абортam, в то же время выявлена четкая связь между недостаточным поступлением йода во время беременности и риском мертворождений, невынашивание беременности и снижением интеллектуального потенциала родившихся детей [93].

Эффективность йодной профилактики в основных группах риска [93, 148].

Беременные женщины:

- снижение частоты гестозов на 30 %;
- уменьшение числа преждевременных родов на 10 %.

Новорожденные:

- снижение числа недоношенных на 10 %;
- уменьшение частоты нарушений адаптации в период новорожденности на 10–20 %;
- снижение числа маловесных детей на 10 %;
- уменьшение числа гнойно-септических заболеваний на 20 %.

Дети от 1 до 14 лет:

- снижение числа низкорослых детей на 20 %;
- повышение IQ на 25 %;
- снижение частоты нарушения полового развития на 15 %;
- уменьшение хронических заболеваний на 10 %.

Коррекция йодной недостаточности перед беременностью или восполнение йода с ранних сроков беременности в большинстве случаев приводит к нормализации статуса и практически полному предупреждению формирования зоба, как у матери, так и у плода [90, 97, 106]. В то же время выявление субклинического гипотиреоза при планировании беременности или ее наличии требует обязательной заместительной терапии препаратами левотироксина натрия [109, 149–150].

Щитовидная железа обладает способностью адаптироваться к избыточному поступлению йода; данный микроэлемент относится к малотоксичным соединениям. Физиологическая доза йода, которая абсолютно безопасна для большинства людей, может варьировать от 100 до 1000 мг в день [148]. Прием фармакологически активных доз йода (более 1 мг/сут) при нормальной тиреоидной функции приводит к уменьшению синтеза гормонов щитовидной железы в течение первых 48 часов (эффект Вольфа–Чайкоффа). В дальнейшем синтез тиреоидных гормонов восстанавливается, несмотря на продолжающийся прием фармакологических доз калия йода за счет уменьшения улавливания йода данной железой [90, 150].

Разная обеспеченность йодом женщины в период лактации приводит к колебаниям данного микроэлемента в грудном молоке (табл. 1.22) [151]

В классификации зобной эндемии (IDDC, 1999) степень йодной недостаточности у женщин во время лактации основана на медиане содержания йода в грудном молоке (норма — более 90 мкг/л, легкая степень тяжести — 35,0–89,0 мкг/л, средняя — 20,0–34,0 мкг/л, тяжелая — менее 20,0 мкг/л) [90]. На основании приведенных данных целесообразно рекомендовать использование лекарственных средств калия йодида в оптимальной дозе, которая обеспечивает

содержание йода в грудном молоке как минимум 0,05–0,065 мг/л; грудное вскармливание целесообразно проводить до 6–12 месяцев. При искусственном вскармливании в молочную смесь для доношенных новорожденных необходимо включать йод до 10 мкг на 100 мл молока, у недоношенных — 20 мкг на 100 мл [90, 151].

Таблица 1.22

Содержание йода в грудном молоке (ВОЗ/МАГАТЭ, 1991) по разным данным [151]

Автор, год	Число обследованных женщин	Содержание йода	
		М ± m	Колебания, мкг/100 мл
W. T. Salter (1950)	Нет сведений	–	4,0–8,0
E. V. Man (1969)	3	6,0	3,8–10,0
Американская академия наук, комитет по питанию (1960)	Нет сведений	7,0	Нет сведений
E. J. Wayne (1964)	12	2,8 ± 0,5	0,9–6,5
C. A. Gushust (1980)	37	17,8 ± 2,1	2,9–49,0
F. Taxier (1983)	200	7,0 ± 0,6	Нет сведений
N. Etling (1984)	68	8,1 ± 0,5	1,7–20,5
P. H. Heidemann (1986)	60	9,3	3,5–33,0

Принятая и широко внедряемая стратегия ликвидации йодного дефицита доказала свою эффективность, однако ЙДЗ составляют значимую проблему системы здравоохранения, требующую дальнейших усилий по ее разрешению.

Под руководством Л. И. Даниловой на кафедре эндокринологии БелМАПО проведена оценка йодной обеспеченности 480 беременных женщин, проживающих в г. Минске. Выявлена положительная динамика экскреции йода с мочой с 44,5 мкг/л (1999 г.) до 81,0 мкг/л (2002 г.). Результаты данного исследования указывают на неадекватное ведение беременных [138]. Согласно нашим данным наблюдение женщин в специализированном медицинском центре (УЗ «1-я ГКБ», г. Минск) привело к увеличению йодурии в 2,3 раза (96,4 ± 10,1 мкг/л в 1998 г.; 281,5 ± 47,3 мкг/л в 2007 г.), что согласуется с современными международными требованиями.

Нами проанализировано 1450 индивидуальных карт беременных и родильниц, историй родов женщин, находившихся на лечении и родоразрешении в отделении патологии беременности на базе УЗ «1-я ГКБ», г. Минск (в «РЦОЭПБ»). Все женщины проживали в г. Минске. Им выполняли УЗИ щитовидной железы, оценивали ее объем, определяли уровень ТТГ, св.Т<sub>4</sub>, св.Т<sub>3</sub> (при тиреотоксикозе), АТкТПО, оценивались данные акушерского и гинекологического анамнеза, особенности течения беременности, наличие сопутствующей патологии, масса детей при рождении. Все женщины на протяжении беременности получали лекарственные средства калия йодида 200 мкг в сутки. В основную группу вошли 1203 беременных с патологией щитовидной железы, в группу контроля — 247 женщин, у которых при проведении обследования патологии щитовидной железы не было. Средний возраст женщин составил 27,5 ± 9,1 лет. Возраст беременных женщин в обеих группах колебался от 18 до 36 лет; при этом в обоих случаях имелось 2 выраженных пика: в возрастных группах 20–22 и 26–28 лет, которые составили по 239 и 261 женщин соответственно в основной группе и по 78 женщин для каждого пика в контрольной (рис. 1.26).

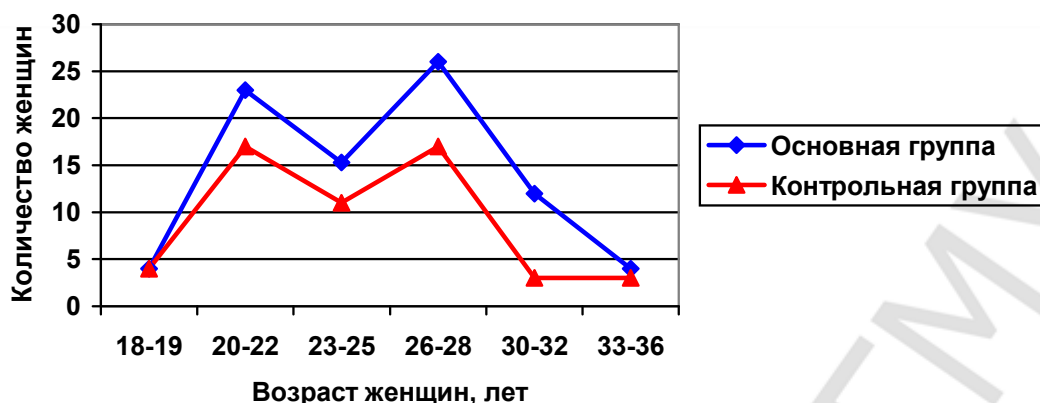


Рис. 1.26. Возрастной состав беременных женщин, принимавших участие в обследовании

При анализе результатов обследования у 83 % женщин от общего числа пациенток были выявлены различные тиреопатии (рис. 1.27).

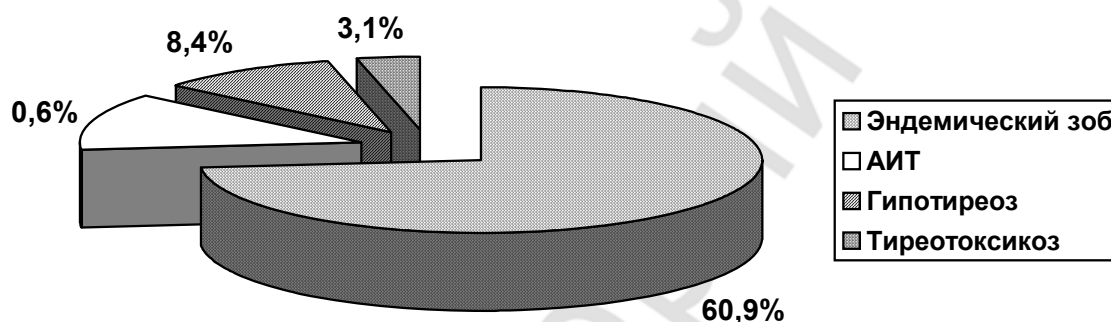


Рис. 1.27. Структура патологии щитовидной железы у пациенток основной группы

В основной группе у 883 (60,9 %) беременных женщин с эндемическим (простым, нетоксическим) зобом по данным УЗИ были диагностированы следующие структурные изменения: диффузный зоб — у 524 (59,3 %) женщин, узловой зоб — у 359 (40,7 %), из них у 106 (29,5 %) многоузловой.

У беременных женщин с эндемическим (простым, нетоксическим) зобом в первой половине беременности уровень ТТГ, св.Т<sub>4</sub> соответствовал референтным значениям, характерным эутиреоидному состоянию. Во второй половине беременности у 9,3 % женщин зарегистрирована относительная гестационная гипотироксинемия, которая потребовала дополнительного назначения лекарственного средства левотироксина натрия.

Увеличение массы тела во время беременности является индивидуальным антропометрическим параметром и во многом зависят от конституциональных особенностей женщины, характера питания во время беременности и особенностей течения гестации. Среди женщин основной группы нормальная прибавка массы тела встречалась у 653 (54,28 %) пациенток, более 13,0 килограммов — у 437 (36,32 %) беременных и менее 8,0 килограммов — в 113 (9,4 %) случаях. В группе контроля нормальная прибавка веса составила у 151 (61,29 %) беременной, более 13,0 килограммов — у 88 (35,48 %) женщин, менее 8,0 килограммов — у 8 (3,23 %) пациенток.



В обеих группах осложненные беременности имели 66,0 % пациенток, однако для женщин с патологией щитовидной железы (основная группа) было характерно сочетание двух и более осложнений, в связи с чем осуществлялось неоднократное стационарное лечение на протяжении всего срока гестации. При эндемическом (простом, нетоксическом) зобе анемия беременных была выявлена у 147 (16,67 %) женщин, гестоз легкой степени — у 189 (21,43 %) беременных, средней степени — у 21 (2,38 %), гестационный пиелонефрит — у 95 (10,71 %) пациенток; беременность осложнилась угрозой прерывания на ранних сроках у 34 (3,9 %), на поздних сроках — у 13 (1,5 %) пациенток. Для сравнения: у женщин контрольной группы осложнения беременности составили: анемия беременных — у 27 (10,91 %) женщин, гестоз легкой степени — у 72 (29,1 %) беременных, средней степени — у 5 (1,82 %) пациенток, гестационный пиелонефрит — в 13 (5,45 %) случаях, угрожающий выкидыш — у 18 (7,3 %) женщин, угрожающие преждевременные роды — у 13 (5,3 %) беременных (рис. 1.28).

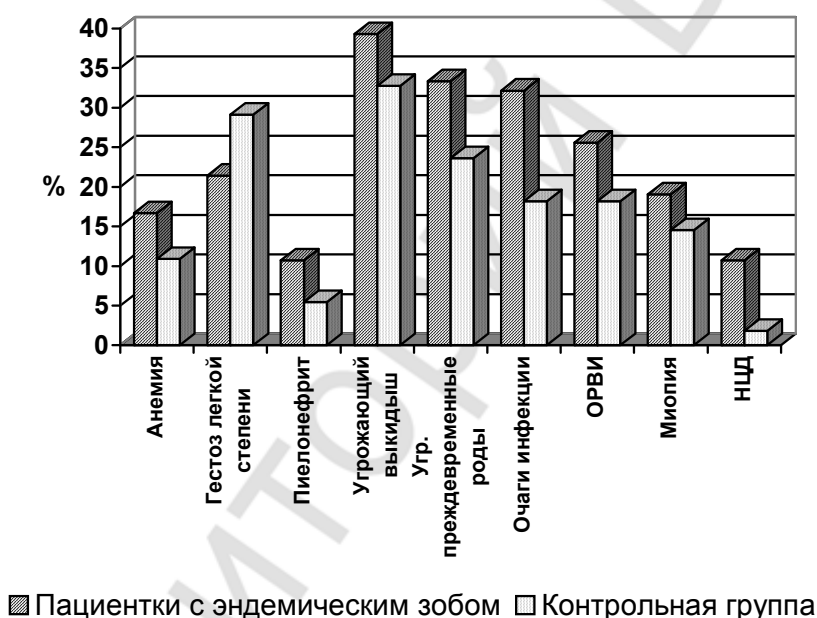


Рис. 1.28. Особенности сопутствующей патологии и течения беременности у женщин с эндемическим зобом и в контрольной группе

Большой удельный вес гестозов легкой степени (преимущественно в первом триместре) у женщин контрольной группы в некоторой степени можно объяснить явлением транзиторного гестационного тиреотоксикоза, который соответствует клинической картине гестоза первого триместра беременности.

Кроме того, оценивалась масса тела детей при рождении: у 733 — из основной и у 196 — из контрольной группы. Полученные результаты не имеют существенных различий в обеих группах. Среди детей, рожденных матерями с эндемическим (простым, нетоксическим) зобом масса тела 2500–2999 г встречалась у 89 (12,24 %) новорожденных, 3000–3999 г — у 584 (79,6 %) детей, более 4000 г — в 60 (8,16 %) случаях. Для детей контрольной группы соответственно: 2500–2999 г — у 18 (9,3 %) новорожденных, 3000–3999 г — у 169 (86,05 %) детей, более 4000 г — в 9 (4,65 %) случаях.

На основании проведенных исследований и литературных данных можно сделать следующие выводы:

– в условиях йодной недостаточности беременность приводит к дополнительной нагрузке щитовидной железы, что может способствовать развитию эндемического (простого, нетоксического) зоба, либо дополнительному увеличению объема железы, а также образованию микроузловой/узловой патологии;

– эндемический (простой, нетоксический) зоб у беременных не является физиологической компенсаторной реакцией. Он закономерно ухудшает течение беременности. У беременных с эндемическим зобом увеличивается частота анемий (16,67 %), угрозы прерывания беременности (5,4 %), различной экстрагинеальной патологии (66 %);

– наличие зоба у женщины и увеличение размеров щитовидной железы приводит к повышению йодзахватывающей функции железой, что в условиях йодного дефицита ведет к снижению поступления йода к плоду, неблагоприятно влияет на его внутриутробное развитие и здоровье ребенка после рождения. Следовательно, женщин с эндемическим (простым, нетоксическим) зобом можно отнести к группе риска по развитию осложнений беременности и осложнений со стороны плода.

Таким образом, опыт работы «РЦОЭПБ» (УЗ «1-я ГКБ», г. Минск) подтверждает результаты многочисленных исследований, свидетельствующих о том, что совместные усилия беременной женщины и врача способствуют физиологическому течению беременности, адекватному приспособлению щитовидной железы к повышенным потребностям в йоде и препятствуют развитию тиреоидной патологии у матери и плода.

***Позитивные титры антител к ткани щитовидной железы у беременных женщин.*** В последние годы врачи различных специальностей стали уделять внимание носительству антител к ткани щитовидной железы (АТкЩЖ), поскольку они ассоциированы с такими неблагоприятными осложнениями, как нарушение функции щитовидной железы во время беременности и после родоразрешения (развитие послеродового тиреоидита), повышение риска невынашивания беременности, развитие антифосфолипидного синдрома, а также нарушения развития детей, рожденных матерями с позитивными титрами антител [152–155].

По данным исследования J. Lazarus и соавт. (1998) у 20,1 % женщин с позитивным титром АТкТПО на ранних сроках беременности отмечались нарушения функции щитовидной железы по сравнению с 6,8 % женщин с референтными диапазонами нормальных значений АТкТПО [156]. Носительство АТкЩЖ встречается в 5–10 раз чаще у здоровых женщин, чем у мужчин, и является одним из факторов риска развития гипотиреоза [157, 158]. По данным Викгемского исследования (1995), у женщин с эутиреозом и позитивным титром антител ежегодный риск развития гипофункции щитовидной железы не превышает 2,1 % [159]. В исследованиях A. Stagnaro-Green и соавт. (1990) установлено, что у беременных женщин с позитивным титром АТкТПО отмечается высокий риск развития субклинического гипотиреоза [160]. В дальнейшем D. Glinoe и соавт. (1994) показали, что в первом триместре беременности на основании изменения уровней ТТГ и АТкЩЖ отмечается прогрессирование аутоиммунной патологии

с формированием относительного гестационного гипотиреоза [161]. В работе В. В. Фадеева (2005) было описано обследование 73 женщин с различными сроками беременности. При первом обследовании выявлено повышение уровня АТкТПО более 100 мЕд/л и отсутствие нарушений функции щитовидной железы; контрольную группу составили 128 беременных женщин без патологии щитовидной железы. При оценке функции щитовидной железы у женщин с позитивным титром антител, которые получали и не получали физиологические дозы йода, каких-либо различий к концу гестации не выявлено. С помощью логистического регрессионного анализа было показано, что наиболее значимым предиктором развития гестационной гипотироксинемии у женщин с АТкТПО во время беременности является относительно высокий уровень ТТГ на ранних сроках беременности. Сделан вывод о целесообразности назначения препаратов левотироксина натрия у женщин-носительниц АТкТПО с увеличенным объемом щитовидной железы и относительно высоким уровнем ТТГ (более 2 мМЕ/л) на ранних сроках беременности [93]. Развитие относительной гестационной гипотироксинемии во время беременности продемонстрировано под действием дефицита йода. По данным D. Glinoe и соавт. (1994) в регионе с легким йодным дефицитом у  $\frac{1}{3}$  обследованных беременных женщин, проживающих в Бельгии, регистрируется снижение функциональной активности щитовидной железы [161]. В исследовании R. Ball и соавт. (1989) отмечено, что у женщин, проживающих в йоддефицитном регионе, уровень св.Т<sub>4</sub> может оставаться на 10–15 % сниженным по сравнению с таковым вне беременности [162].

Риск самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках связан, по мнению многих авторов, с носительством антител к ткани щитовидной железы. Эти данные были подтверждены D. Glinoe и соавт. (1991), которые показали, что в группе женщин с АТкТПО распространенность самопроизвольного прерывания беременности составила 13,3 % случаев по сравнению 3,3 % случая в контрольной группе [163]. В работах F. Месасси и соавт. (2000) изучалась распространенность АТкЩЖ у женщин, имевших в анамнезе осложнения течения беременности: спонтанное прерывание на ранних сроках гестации (группа 1), мертворождения (группа 2), преэклампсию (группа 3) в отличие от контрольной группы. Антитела к ткани щитовидной железы выявлены у 37,7 % беременных женщин (распределение по группам соответственно 37,9 %, 40,9 %, 33,3 %), в группе контроля — 14,5 %. Авторы сделали вывод, что АТ к ЩЖ являются самостоятельным фактором риска, который часто ассоциируется с акушерскими осложнениями [164]. В табл. 1.23 представлена распространенность самопроизвольных выкидышей у женщин с повышенным титром к тиреоидным антителам [165].

Таким образом, представленные исследования позволяют утверждать, что риск спонтанного прерывания беременности у женщин с позитивным титром антител в 2–4 раза превышает таковой у беременных без АТкЩЖ; в первом триместре беременности данный риск возрастает; у женщин, имеющих в анамнезе привычное невынашивание беременности, этот риск возрастает с увеличением срока гестации. Установлено, что АТкЩЖ являются маркером генерализованной иммунной дисфункции, которая приводит к развитию спонтанных абортов [165].

**Распространенность самопроизвольных выкидышей у женщин с позитивными титрами антитериоидных антител по данным разных авторов**

Автор, год	Основная группа		Контрольная группа	
	n	с АТкЩЖ, %	n	с АТкЩЖ, %
A. Stagnaro-Green (1990)	108	17	444	8,4
D. Glinoe (1991)	45	13,3	603	3,3
B. Lejeune (1993)	730	22,0	730	5,0
D. Pratt (1993)	13	62,0	29	14,0
S. Bussen (1995)	22	36,0	22	9,0
M. S. Esplin (1998)	74	29,3	75	39,0
F. Mecacci (1999)	69	37,7	69	14,5
A. Muller (1999)	12	33,0	42	19,0

Физиологически протекающая беременность активно стимулирует функцию щитовидной железы и носительство АТкТПО, может способствовать развитию относительной гестационной гипотироксинемии, которая — по исследованиям V. J. Pop и соавт. (1995, 1999), J. E. Haddow и соавт. (1999) — сопряжена с риском ухудшения показателей, характеризующих психическое развитие детей [166–168].

Современные исследователи рекомендуют проводить скрининг всех беременных женщин с нарушениями функции щитовидной железы и наличием аутоиммунных тиреопатий (с учетом относительно частой встречаемостью гипотиреоза среди молодых женщин), а также с повышенным риском акушерских осложнений при некомпенсированном гипотиреозе и с повышенным риском спонтанных абортс женщин-носительниц АТкЩЖ, имеющих повышенный риск развития послеродовой патологии щитовидной железы [109, 165].

В 1998 г. D. Glinoe предложил скрининг гипотиреоза и аутоиммунных тиреопатий во время беременности на ранних сроках (12 недель и ранее), который базируется на определении показателей ТТГ и АТкТПО. Если уровень ТТГ более 4,0 мМЕ/л, независимо от наличия или отсутствия антител, у пациентки имеется гипотиреоз. В этой ситуации необходимо определять уровень св.Т<sub>4</sub> и назначать женщинам терапию лекарственными средствами левотироксина натрия [158].

При наличии у женщин позитивных титров АТкТПО дальнейшая тактика формируется с учетом уровня ТТГ. Если ТТГ менее 2,0 мМЕ/л, лечение не показано, но уровень ТТГ определяют в конце второго триместра гестации. Если уровень ТТГ равен 2,0–4,0 мМЕ/л, необходимо рассматривать вопрос о назначении терапии препаратами левотироксина натрия. Пристальное внимание следует уделять беременным женщинам с нормальными референтными значениями уровня ТТГ (в первом и нередко во втором триместре беременности ТТГ оказывается подавленным), у которых определяются АТкЩЖ. Даже относительно высокие показатели ТТГ (на верхней границе референтных значений) при позитивных титрах АТкТПО, по мнению некоторых авторов, считаются показанием для начала заместительной терапии лекарственными средствами гормонов щитовидной железы [109, 158].

Таким образом, скрининг гипотиреоза при позитивных титрах антител у беременных женщин должен проводиться на ранних сроках гестации (до 12 не-

дель). Если уровень АТкТПО более 100,0 мЕд/л, уровень ТТГ более 2,0 мЕд/л и объем щитовидной железы при сонографическом исследовании более 16–18 мл<sup>3</sup>, то таким пациенткам назначаются препараты левотироксина натрия; если АТкТПО более 100,0 мЕд/л, ТТГ менее 2,0 мЕд/л — проводится мониторинг, включающий контроль ТТГ и св.Т<sub>4</sub> в каждом триместре беременности, а также через 3–5 месяцев после родоразрешения [92, 158].

У женщин с позитивным титром АТкЩЖ в послеродовой период могут развиваться нарушения, которые по определению J. Orgiazii, A. M. Madec (1996) и ряда других авторов называются послеродовой дисфункцией щитовидной железы или, в новой интерпретации, — послеродовыми аутоиммунными тиреопатиями; они включают: послеродовой тиреоидит (ПТ), послеродовую болезнь Грейвса–Базедова (диффузный токсический зоб), вторичный гипотиреоз вследствие послеродового некроза гипофиза или лимфоцитарного гипофизита [165, 169].

Послеродовой тиреоидит является разновидностью аутоиммунных тиреопатий и представляет собой транзиторную дисфункцию щитовидной железы в послеродовой период. Распространенность послеродовых аутоиммунных тиреопатий в общей популяции наблюдалась в 5–9 % от числа всех беременностей [170–171]. Причина развития аутоиммунных тиреопатий неизвестна, но была установлена связь развития ПТ с носительством АТкТПО и с гаплотипами HLA-A26, -BW46, -BW 67, -A1, -B8 [172]. Через 8–12 недель после родов развивается транзиторный тиреотоксикоз, которому не присуща тяжелая клиническая симптоматика. В дальнейшем на 19-й неделе после родов наступает гипотиреоидная фаза и через 6–8 месяцев после родоразрешения восстанавливается функция щитовидной железы с развитием эутиреоза. Однако у женщин, перенесших ПТ, на 70 % возрастает риск развития гипотиреоза при последующих беременностях [173].

В последние годы было доказано, что во время беременности женщинам с позитивным титром антител индивидуальная йодная профилактика лекарственными средствами калия йодида не противопоказана, кроме того, весь период гестации необходимо в динамике контролировать функцию щитовидной железы [93, 147, 174–175].

#### **1.7.2.2. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у женщин**

У здоровых женщин во время беременности и лактации отмечается физиологическое повышение потребности в микроэлементах, которое нивелируется сбалансированным рациональным питанием с достаточным поступлением кальция и витамина Д. На протяжении всей беременности имеется достаточный резерв компенсаторно-приспособительных реакций организма женщины для поддержания фосфорно-кальциевого гомеостаза. Необходимо учитывать, что баланс кальция и фосфора зависит от процессов всасывания данных микроэлементов, их экскреции почками, а также обмена между костной тканью и внеклеточной жидкостью. В механизме регуляции кальциевого гомеостаза важная роль принадлежит органам пищеварительной системы, где постоянно взаимодействуют 2 процесса: всасывание данного микроэлемента в кишечнике и его экскреция с пищеварительными соками. Кальций наиболее интенсивно всасывается в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки. Для оптимального всасывания необходимо достаточное количество жиров с повышенным со-

держанием полиненасыщенных жирных кислот, однако избыточное количество жира в рационе беременной женщины может снизить всасывание кальция за счет образования нерастворимых комплексов. На протяжении беременности и лактации женщина должна употреблять продукты, содержащие белки, так как наличие незаменимых аминокислот (валин, лизин, триптофан и других) значительно повышает интенсивность всасывания кальция. В данный период в рацион женщины должна быть включена лактоза, органические кислоты, особенно лимонная кислота, имеющая мощный антирахитический эффект для ребенка, а также витамины А, В, К, Д. Ведущая роль в регуляции метаболизма кальция отводится витамину Д, активные формы которого отнесены к классу гормонов [1, 126].

**Фосфорно-кальциевый обмен при физиологически протекающей беременности.** Изменения фосфорно-кальциевого обмена во время физиологически протекающей беременности характеризуются снижением уровня общего кальция в крови, обусловленным уменьшением количества альбумина и альбуминсвязанной фракции кальция [2, 176]. Значения ионизированного кальция и фосфора в крови во время беременности не отличаются от таковых у не беременных женщин [1, 2, 15].

Нормально развивающийся плод аккумулирует от 13 до 33 г (в среднем 21 г) кальция за весь период гестации [126, 177], причем 80 % всего количества кальция — путем быстрой минерализации скелета в третьем триместре беременности [126, 178]. Как результат адаптивных изменений в организме матери на столь высокую потребность плода в кальции отмечается повышение уровня материнского 1,25-дигидроксивитамина Д<sub>3</sub>, являющегося активным метаболитом витамина Д и усиливающего всасывание кальция в проксимальных отделах кишечника. Изменения фосфорно-кальциевого метаболизма во время беременности ассоциируются с практически двукратным повышением уровня 1,25-дигидроксивитамина Д<sub>3</sub> [1, 177, 179], которое отмечается уже в первом триместре и сохраняется в течение всей беременности. Остаются предметом дискуссий регуляторные факторы, приводящие к повышению продукции 1,25-дигидроксивитамина Д<sub>3</sub> и места его выработки. В то же время установлено, что увеличивается продукция 1,25-дигидроксивитамина Д<sub>3</sub> почками беременной женщины, плацентой, децидуальной оболочкой и почками плода [178, 180–181].

Паратиреоидный гормон (ПТГ) является основным регулятором выработки 1,25-дигидроксивитамина Д<sub>3</sub>. Однако, по данным проспективных исследований, во время беременности ПТГ играет незначительную роль, поскольку его уровень остается на нижних границах нормальных значений в первом триместре, когда уровень 1,25-дигидроксивитамина Д<sub>3</sub> уже достаточно высок, и достигает лишь срединных значений нормальных показателей к третьему триместру беременности [15, 176, 179].

Повышение содержания 1,25-дигидроксивитамина Д<sub>3</sub> во время беременности приводит к значительному усилению всасывания кальция в кишечнике, соответственно, к гиперкальциурии. Повышение абсорбции кальция в кишечнике отмечается уже на 12-й неделе беременности, то есть задолго до максимальной минерализации костной ткани плода [2, 176]. Данный факт подтверждает, что повышение уровня 1,25-дигидроксивитамина Д<sub>3</sub> является независимым феноме-

ном, позволяющим беременной женщине максимально набрать минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в первой половине беременности и предотвратить патологическое снижение МПКТ на поздних сроках гестации.

Определенную роль в метаболизме костной ткани играют кальцитонин и ПТГ-подобный пептид (ПТГпП), который был открыт в начале 80-х годов [180]. Уровень кальцитонина во время беременности на 20 % превышает таковой у не беременных женщин [2, 118], что может оказывать протективное воздействие на состояние костной ткани беременной (снижение активности процессов резорбции), однако для уточнения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Исследования последних лет указывают на повышенное содержание ПТГпП в начале первого триместра беременности [2, 104]. Ген, кодирующий данный пептид, находится на 12-й хромосоме, ген ПТГ — на 11-й хромосоме. Сходство гормональной активности ПТГ и ПТГпП объясняется идентичностью их N-терминальных фрагментов, различная длина C-терминальных фрагментов обуславливает различия между этими гормонами. Трудность изучения ПТГпП заключается в том, что до сих пор не существует методик для определения его физиологических концентраций. Высокое содержание ПТГпП обнаружено во многих тканях: в гладкомышечных клетках мочевого пузыря, матки и мускулатуры, что свидетельствует об участии ПТГпП в регуляции мышечного сокращения. Отсутствие ПТГпП приводит к нарушению развития и формирования костной ткани, проявляющемуся усиленной минерализацией хряща [1, 104, 126].

Во время беременности наиболее вероятными источниками синтеза ПТГпП являются плацента, децидуальная оболочка, амнион, паращитовидные железы плода [1, 10]. Во время гестации повышенные уровни N-терминальных фрагментов ПТГпП обуславливают повышение уровня кальцитриола и супрессии ПТГ. Кроме того, ПТГпП стимулирует транспорт кальция через плаценту, что важно для обеспечения адекватного поступления этого элемента к развивающемуся плоду. C-терминальные фрагменты ПТГпП, названные «остеостатином», в повышенных концентрациях ингибируют костную резорбцию *in vitro* и в экспериментах на мышцах *in vivo*. Они могут являться протекторами костной ткани, предотвращая чрезмерную потерю минеральной плотности в период гестации [179, 181–183].

**Фосфорно-кальциевый обмен во время лактации.** Во время лактации количественная оценка потери кальция затруднена вследствие широкой вариабельности содержания кальция в грудном молоке: по данным различных авторов, она составляет 200–400 мг/сут [179]. В этот период феномен повышенного 1,25-дигидроксивитамина Д<sub>3</sub>, в отличие от беременности, отсутствует, следовательно, костная ткань женщины является основным источником кальция. Сегодня патогенетические механизмы деминерализации скелета материнского организма во время лактации не ясны, однако важная роль отводится ПТГпП, который в высоких концентрациях содержится в грудном молоке [104].

Уровни общего и ионизированного кальция, а также фосфора у кормящих женщин находятся в пределах нормальных или слегка повышенных референтных значений [1, 179]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о низких по сравнению с не кормящими женщинами значениях ПТГ в период лактации

с тенденцией к нормализации и даже некоторому повышению ПТГ после прекращения кормления [104, 179, 184]. Данная тенденция может сохраняться до 3 месяцев, ее роль в перестройке костной ткани точно не определена [57].

Повышенный во время беременности уровень 1,25-дигидроксивитамина  $D_3$  снижается до нормальных значений в течение нескольких дней после родов и сохраняется на данном уровне в течение всего периода лактации [177, 179, 182]. Как следствие нормализуются процессы повышенной абсорбции кальция в кишечнике и гиперкальциурия. Кроме того, во время лактации отмечается снижение экскреции кальция с мочой [1, 57, 177], которая сохраняется и после прекращения кормления, в то время как кишечная абсорбция кальция в этот период повышается [2, 177]. Данные изменения обеспечивают необходимые условия для нормальной перестройки костной ткани материнского организма.

Как известно, ПТГпП вырабатывается тканями молочных желез в период лактации и играет ключевую роль в развитии самих желез, поскольку при его отсутствии молочные железы не развиваются. В грудное молоко ПТГпП секретируется в больших количествах — в 1000 раз выше, чем у пациентов с гиперкальциемией онкологического генеза [104, 179]. Предположительно, роль ПТГпП в грудном молоке подобна его роли в плаценте: усиление транспорта кальция, уровни которого положительно коррелируют со значениями ПТГпП. При необходимости ПТГпП, попадая в материнский кровоток, посредством воздействия на костные рецепторы ПТГ становится важным медиатором костной резорбции. Помимо тесной связи уровня ПТГпП со значениями ионизированного кальция отмечается его положительная корреляция со степенью снижения МПКТ [2, 126]. Гиперкальциемия, ассоциированная с низкими значениями ПТГ в период лактации (уровень ПТГ восстанавливается после прекращения кормления), может свидетельствовать о влиянии ПТГпП, вырабатываемого молочными железами, на уровень кальция в данный период.

Изменения показателей фосфорно-кальциевого обмена и эффекты «неклассических» кальцийрегулирующих гормонов представлены в табл. 1.24.

Таблица 1.24

**Изменение профиля кальцийрегулирующих гормонов  
во время беременности и лактации**

Период	Содержание в крови						Уровень фосфора в моче	
	кальция		фосфора	1,25 (OH) $_2$ D $_3$	ПТГ	ПТГпП		кальци- тонина
	Ca $^+$	Ca $^{2+}$						
Беременность	↓	N	N	↑	Нижние границы N	↑	↑	
Лактация	N	N	Верхние границы N	N	Нижние границы N	↑	↓	

Примечание: N — нормальное содержание, ↑ — выше референтных значений, ↓ — ниже референтных значений

Концентрация кальцитонина в грудном молоке значительно превышает таковую в крови, в функциональном отношении его роль в период лактации изучена недостаточно [179].



**Изменение маркеров костного метаболизма и минеральной плотности костной ткани во время беременности.** Исследования, отражающие состояния костного метаболизма во время беременности, немногочисленны. Однако уже получены данные, свидетельствующие о низкой скорости костного обмена в первой половине беременности с тенденцией к ее повышению к третьему триместру, когда потребность в минерализации скелета плода максимальна. Результаты исследований отмечают снижение уровней маркеров костной резорбции (пиридинолин и дезоксипиридинолин, гидроксипролин, CrossLaps) в первый триместр беременности и их постепенное повышение (практически в 2 раза выше нормы) в третий триместр [185–186]. Маркеры костеобразования (остеокальцин, карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа) снижаются или вообще не определяются в начале беременности, однако повышаются до нормальных значений к концу беременности [2, 178]. Определение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) является рутинным методом оценки костеобразования при отсутствии беременности, но у беременных для оценки процессов образования костной ткани она не информативна из-за выработки плацентарной формы ЩФ.

Данные об изменениях МПКТ во время беременности и в послеродовой период весьма противоречивы. Из-за воздействия рентгеновского излучения на плод при беременности невозможно использовать самую точную сегодня методику оценки МПКТ — двойную рентгеновскую абсорбциометрию (ДРА).

Ранние исследования с применением одно- и двухфотонной абсорбциометрии не выявили значительных изменений МПКТ во время беременности [126, 177, 179]. В одном из исследований, изучавших состояние МПКТ до беременности и через 6 недель после родов, установлено значительное снижение МПКТ шеек бедра, лучевой кости и отсутствие изменений в области позвоночника [185].

Результаты исследований с использованием ДРА до и после беременности продемонстрировали снижение показателей МПКТ позвоночника с 35 до 4,5 %, один из исследователей не выявил каких-либо изменений МПКТ во время беременности. Такое противоречие при оценке МПКТ через 4–6 недель после родов может быть обусловлено влиянием лактации на снижение МПКТ. Данные других исследований, проведенных с использованием ультразвукографии для оценки состояния плотности кости в течение беременности, отмечают снижение показателей SOS и BUA, характеризующих состояния МПКТ [186].

Различия результатов объясняются небольшим числом исследований в этой области, отсутствием единой методологии, учитывающей определенный срок гестации, антропометрические параметры, степень физической активности, наличие либо отсутствие лактации, содержание кальция в рационе.

Таким образом, пока остается неизученным вопрос: оказывает ли влияние повышенный уровень костного метаболизма во второй половине беременности на формирование длительного патологического снижения МПКТ.

**Изменение маркеров костного метаболизма и минеральной плотности костной ткани в период лактации.** Анализируя результаты нескольких исследований, следует отметить повышение маркеров костной резорбции и образования костной ткани во время лактации. Маркеры резорбции повышаются в 2–3 раза у кормящих женщин и значительно превышают аналогичные показатели во вре-

мя беременности [179, 186]. То же самое можно сказать о маркерах костеобразования, уровень которых увеличивается в течение лактации и превышает таковой во время беременности. Исключение составляет ЩФ, значения которой снижаются после родов в связи с прекращением функционирования плаценты [1, 10].

Последние проспективные исследования по изучению состояния костной ткани во время лактации отмечают снижение у кормящих женщин на 3–8 % минеральной плотности трабекулярной ткани (позвоночник) и незначительное — минеральной плотности кортикальной ткани через 2–6 месяцев по сравнению с теми женщинами, у которых дети находились на искусственном вскармливании [2, 57].

В настоящее время не ясно, что вносит наибольший вклад в снижение МПКТ во время лактации: дефицит эстрогенов, наблюдаемый в данный период, или его комбинация с ПТГпП, индуцированная резорбцией костной ткани. Некоторые исследования подтверждают, что дефицит эстрогенов в сочетании с интенсивным и длительным периодом кормления является предиктором снижения МПКТ во время лактации [179, 187–188]. Раннее восстановление менструального цикла либо назначение заместительной гормональной терапии может привести к уменьшению костных потерь во время лактации [104].

Противоречивы данные исследований, показывающих, что снижение МПКТ продолжается и после восстановления менструального цикла [179]. Это потенциально свидетельствует о неоднозначности патогенеза деминерализации костной ткани во время лактации. Исследования по оценке состояния МПКТ и показателей ПТГпП выявили положительную корреляцию между повышенным уровнем ПТГпП и снижением МПКТ позвоночника и шейки бедра у кормящих женщин даже после контроля уровней эстрадиола и ПТГ, что подтверждает значимость ПТГпП как одного из основных медиаторов костной резорбции во время лактации [104].

Восстановление плотности костной ткани, как правило, происходит через 6 месяцев после прекращения кормления. Наличие повторной беременности через 18 месяцев после предыдущих родов не оказывает выраженного влияния на снижение МПКТ [2, 104]. Один из наиболее важных выводов эпидемиологических исследований женщин пре- и постменопаузального возраста состоит в том, что наличие лактации в анамнезе не оказывает отрицательного влияния на формирование пика костной массы и не повышает риск развития переломов шейки бедра.

Во время беременности и лактации остеопороз встречается чрезвычайно редко, и, как правило, обусловлен другими причинами и факторами, нежели особенности адаптационных механизмов фосфорно-кальциевого и костного метаболизма при беременности и лактации [185–186].

Разноречивы данные о роли суточного потребления кальция в возможной профилактике снижения МПКТ во время беременности и лактации [2, 189–190]. Суточная потребность в кальции согласно рекомендациям National Academy of Sciences (1997 г.) составляет:

- для беременных женщин — 1200–1500 мг/сут;
- для кормящих женщин (период лактации) — 1200–1500 мг/сут.

Вместе с тем результаты метаанализа, проведенного F. Mahmoud [178] и включавшего данные Кокрановской базы, Medline, Ovid Gateway с 1990 по

2003 г., позволили выделить 12 исследований, которые оценивали уровень потребления кальция с продуктами питания беременными женщинами. Суточное потребление кальция различалось в зависимости от континента и страны исследования: от самого низкого уровня в Индии ( $250 \pm 49$  мг/сут), до максимального у белокожих женщин в Канаде ( $1256 \pm 577$  мг/сут). Данные представлены в табл. 1.25.

Таблица 1.25

**Оценка суточного потребления кальция с продуктами питания беременными женщинами (Fernanado Mahmoud, Geneva, 1990–2003)**

Автор, год	Страна	Метод исследования	Суточное потребление кальция, мг/сут
Moharatra, 1990	Индия	Survey/24h-recall plus Standardized utensils technique	$250,0 \pm 49,0$
Sanchez-Ramos, 1994	США	RCT/Dietary history	Pl: $666,1 \pm 225,6$ SUP: $630,2 \pm 217,4$
Roges, 1998	Великобритания	Longitudinal/Food F. Questionnaire	$935,0 \pm 286,0$
Waiters, 1998	Канада	Cross-sectional/24h-recall	Cau.: $1256 \pm 577$ Indian: $750 \pm 761$ Inuit: $670 \pm 341$
Moharatra, 1990	Индия	Survey/24h-recall plus Standardized utensils technique	$250,0 \pm 49,0$

Столь значительные различия во многом обусловлены методологическими подходами в оценке суточного потребления кальция, социально-экономическим статусом стран, где проводились исследования, однако большинство результатов свидетельствует о дефиците суточного потребления кальция беременными женщинами с продуктами питания и отсутствии единых стандартов в оценке данных показателей. Необходимо учитывать, что в период беременности и лактации суточная доза не должна превышать 1500 мг кальция, а также 600 МЕ витамина Д<sub>3</sub>. Витамин Д и его метаболиты могут проникать в грудное молоко, поэтому необходимо учитывать поступление кальция и витамина Д из других источников, как у матери, так и у ребенка [104, 125, 190].

Таким образом, механизмы поддержания гомеостаза кальция в материнском организме адекватны для обеспечения повышенных потребностей в нем во время физиологически протекающей беременности и лактации и создают необходимые условия для нормальной минерализации скелета плода и новорожденного. Однако некоторые противоречия названных выше патогенетических аспектов изменения фосфорно-кальциевого и костного метаболизма у беременных и кормящих женщин требуют дальнейшего более детального изучения с целью оптимизации их профилактики и коррекции.

### **1.8. Гормонально-метаболические изменения в разные сроки гестации**

Во время физиологически протекающей беременности последовательно происходят следующие гормонально-метаболические изменения. С 12–14 неде-

ли беременности плацента является самостоятельно функционирующим органом. Она регулирует гомеостатические механизмы организма матери и плода; участвует в процессах белкового синтеза (для роста эмбриона); регулирует перекисное окисление липидов; участвует в газообмене (обеспечивает эмбрион кислородом); регулирует свертываемость крови (процессы коагуляции на уровне клетки); принимает участие в регуляции иммунного ответа (через действие тестостерона, глюкокортикоидов, чПЛ), а также участвует в антиоксидантных процессах [3, 10, 15, 16]. В данный период беременности плацента начинает продуцировать ряд гормонов; гормонально-метаболический статус до 16 недель гестации характеризуется тем, что повышение уровня эстрогенов и прогестерона приводит к гиперсекреции инсулина бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы матери, что способствует накоплению гликогена и усилению утилизации глюкозы периферическими тканями, в результате снижается потребность в инсулине [1, 4, 7, 11].

При физиологически протекающей беременности у женщины происходит снижение уровня гликемии натощак на 0,5–1,0 мМ/л за счет ускоренного клиренса глюкозы, снижения предшественников глюконеогенеза в материнском организме и повышения потребления глюкозы фетоплацентарным комплексом, в то же время отмечается повышение уровня постпрандиальной гликемии в результате быстрого достижения пика всасывания углеводов и замедления двигательной активности желудочно-кишечного тракта. В организме будущей матери при нормальных резервах собственного инсулина развившаяся ИР компенсируется за счет усиления в 3 раза первой и второй фазы секреции эндогенного инсулина. Данная ситуация отмечается за счет прямого инсулиномиметического влияния гормонов фетоплацентарного комплекса (чПЛ, прогестерон), повышения активности протеинкиназы С, морфологических изменений островков Лангерганса (увеличение на 10–15 % массы бета-клеток), а также снижения клиренса инсулина во второй половине беременности [2, 53].

При увеличении срока гестации на фоне снижения уровня гликемии у беременной женщины отмечается увеличение продукции СЖК и кетоновых тел, частично за счет действия чХГ. Наряду с утренней гипогликемией в данный период беременности повышается уровень липидов в плазме и отмечается снижение уровня аминокислот, особенно аланина, что является одной из причин ограничения глюконеогенеза; выявляется повышенная чувствительность к инсулину, но она вторична, обусловлена действием релаксина [1, 12, 34, 58, 119]. Таким образом, в 16 недель беременности избыток чХГ и гиперэстрогения приводит к стимуляции утилизации глюкозы и снижению потребности в инсулине. Это усугубляется развитием токсикоза беременности, сопровождающегося диспепсическими нарушениями [2, 3, 7, 11, 54].

В 16–28 недель гестации нейтральные и основные аминокислоты более активно транспортируются через плаценту. Гипераминоацидемия стимулирует рост бета-клеток поджелудочной железы плода и индуцирует ускоренный выброс инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой. В то же время при физиологически протекающей беременности отмечается: снижение количества циркулирующих аминокислот за счет снижения образования аминокислот в мышечной

ткани в результате подавления протеолиза гормонами фетоплацентарного комплекса и инсулином; повышение потребления аминокислот периферическими тканями и фетоплацентарным комплексом. Физиологические изменения обмена веществ у женщины затрагивают и жировой обмен: отмечается активация липолиза и повышение кетогенеза за счет повышения уровня чПЛ; выявляется повышение уровня триглицеридов в результате активации синтеза триглицеридов из-за повышения уровня СЖК и стимуляции эстрогенами; регистрируется снижение клиренса триглицеридов из-за повышения активности липопротеинлипазы жировой ткани, а также в результате повышения калорийности пищи. Жирные кислоты проходят через плаценту путем зависимой от градиента диффузии и в дальнейшем адипоцитами плода эстерифицируются до триглицеридов. Плацента синтезирует пептиды и стероидные гормоны, которые снижают эффективность инсулина, и активизируют липолиз [10, 27, 43, 53, 120]. По биохимическим параметрам гормону роста идентичен чХГ, который способствует усиленному выделению материнского инсулина и регулирует поступление глюкозы к плоду. В то же время чХГ стимулирует липолиз и обеспечивает адекватный транспорт глюкозы и аминокислот для интенсивного роста плода, наряду с инсулиноподобными ростовыми факторами. В данный период беременности увеличивается потребность в инсулине за счет активной выработки чПЛ, повышенной продукции ПРЛ, СТГ, транскортина, кортизола и  $T_4$  [1, 10, 42, 43, 121].

Ранее описанные гормональные изменения играют важную физиологическую роль в поддержании постоянного транспорта метаболитов к растущему плоду во время беременности (глюкоза, СЖК, аминокислоты) [1, 3, 7, 43]. Первоначально они обеспечивают поступление глюкозы от матери к плоду, в дальнейшем за счет повышения концентрации гормонов улучшают питание плода в результате увеличения содержания СЖК и синтеза глюкозы из аминокислот в процессе глюконеогенеза [2, 12, 34, 29, 43].

Таким образом, беременность — это сложное метаболическое состояние, характеризующееся резкими изменениями в секреции гормонов (увеличением продукции эстрогена, прогестерона, пролактина, кортизола, чХГ, чПЛ), возрастанием запросов по утилизации богатых энергией соединений, необходимых для нормального развития плода. При физиологически протекающей беременности существенно меняется метаболизм глюкозы: отмечается снижение уровня базальной (тощаковой) гликемии за счет активного поглощения глюкозы плацентой и уменьшения продукции глюкозы печенью; возрастает уровень постпрандиальной гликемии (для компенсации инсулинорезистентности). Имеется склонность к развитию кетоацидоза (на фоне снижения гликемии, действия чХГ); гиперинсулинемии (повышение уровня эстрогенов и прогестерона); инсулинорезистентности (во втором и третьем триместрах беременности). При наличии каких-либо сбоев механизмов компенсации, предрасполагающих факторов и особенностей течения беременности описанные изменения выходят за рамки физиологических приспособительных реакций, которые с позиции современной медицины рассматриваются как гестационные эндокринопатии [1, 3, 6, 8].

## Литература

1. *Йена, С. С. К.* Репродуктивная эндокринология : в 2 т. / С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе ; пер. с англ. ; под общ. ред. С. С. К. Йена. М. : Медицина, 1998. Т. 2. 432 с.
2. *Нисвандер, К. Р.* Акушерство : справочник Калифорнийского университета / К. Р. Нисвандер, А. Т. Эванс ; пер. с англ. М. : Практика, 1999. 704 с.
3. *Герасимович, Г. И.* Акушерство : учеб. пособие для вузов / Г. И. Герасимович. Минск : Беларусь, 2004. 815 с.
4. *Забаровская, З. В.* Нарушение углеводного обмена во время беременности / З. В. Забаровская // Актуальные вопросы современной медицины : материалы юбил. науч. конф., посвящ. 80-летию БГМУ, Минск, 2001 г. : в 2 ч. / Белорус. гос. мед. ун-т. ; под общ. ред. С. Л. Кабака. Минск : БГМУ, 2001. С. 138–140.
5. *Дуда, И. В.* Клиническое акушерство : учеб. пособие / И. В. Дуда, В. И. Дуда. Минск : Выш. школа, 1997. 604 с.
6. *Лейкок, Дж. Ф.* Основы эндокринологии / Дж. Ф. Лейкок, П. Г. Вайс ; под ред. И. И. Дедова ; пер. с англ. В. И. Кандрора. М. : Медицина, 2000. 504 с.
7. *Мулярчик, О. В.* Этиопатогенетические аспекты изменений углеводного обмена при физиологически протекающей беременности и гестационном сахарном диабете / О. В. Мулярчик, З. В. Забаровская, О. В. Тишковская // Бел. мед. журн. 2002. № 2. С. 19–23.
8. *Besser, G. M.* Clinical Diabetes. An Illustrated Text / G. M. Besser, H. J. Bodansky // Cudworth AG : JB Lippincott Comp. Philadelphia, 1990. P. 20.1–20.10.
9. *Speroff, L.* Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility / L. Speroff, R. H. Glass, N. Kase. 1994. 1029 p.
10. *Кэттайл, В. М.* Патофизиология эндокринной системы / В. М. Кэттайл, Р. А. ; пер. с англ. СПб., М. : Невский диалект, БИНОМ, 2001. 336 с.
11. *Шехтман, М. М.* Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных / М. М. Шехтман, Т. М. Варламова, Г. М. Бурдули. М. : Триада-Х, 2001. 128 с.
12. *Забаровская, З. В.* Адаптивные изменения тиреоидного статуса при физиологически протекающей беременности / З. В. Забаровская, Н. С. Навроцкая // Здоровоохранение. 2003. № 9. С. 26–31.
13. *Carr, D. B.* Gestational diabetes : detection, management, and implications / D. B. Carr, S. Gabbe // Clinical Diabetes. 1998. Vol. 16. P. 4–11.
14. *Герасимович, Г. И.* Плацентарная недостаточность / Г. И. Герасимович // Здоровоохранение. 1999. № 9. С. 12–17.
15. *Милованов, А. П.* Патология системы мать–плацента–плод / А. П. Милованов. М. : Медицина, 1999. 447 с.
16. *Insulin secretary patterns and uteroplacental Doppler frow velocimetry in pregnancies complicated by carbohydrate intolerance : Is there any relationship? / A. Caruso [et al.] // Hypertens. Pregnancy. 1998. Vol. 17. № 2. P. 179–190.*
17. *Сидельникова, В. М.* Эндокринология беременности в норме и при патологии / В. М. Сидельникова. М. : МЕДпресс-информ, 2007. 352 с.
18. *Pekonen, F.* Insulin-like growth factor binding proteins in maternal serum throughout gestation and in the puerperium : effects of a pregnancy-associated serum protease activity / F. Pekonen // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 71. P. 806
19. *Osborn, B. H.* Nutritional regulation of insulin-like growth factor-binding protein gene expression in the ovine fetus and pregnant ewe / B. H. Osborn // Endocrinology. 1992. Vol. 131. P. 1743.
20. *Petraglia, F.* Inhibin and activin modulate the release of gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin and progesterone from cultured placental cells / F. Petraglia // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989. Vol. 86. P. 5114.
21. *Кубарко, А. И.* Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / А. И. Кубарко [и др.] ; под общ. ред. проф. А. И. Кубарко и проф. S. Yamashita. Минск, Нагасаки, 1998. 368 с.
22. *Yoshimura, M.* Thyrotrophic action of human chronic gonadotropin / M. Yoshimura // Thyroid. 1995. Vol. 5. P. 425–434.

23. *Glinoe, D.* The regulation of thyroid function in pregnancy : Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology / D. Glinoe // *Endocrine Reviews*. 1997. Vol. 18. P. 404–433.
24. *Jameson, J. L.* Regulation of chorionic gonadotropin gene expression / J. L. Jameson, A. N. Hollenberg // *Endocrinol Rev*. 1993. Vol. 14. P. 203.
25. *Ren, S. G.* Human chorionic gonadotropin / S. G. Ren, G. D. Braunstein // *Aseminar. Reprod. Endocrinol*. 1992. Vol. 10. P. 95.
26. *Thyroid Function during Pregnancy* / C. R. Fantz [et al.] // *Clinical Chemistry*. 1999. Vol. 45. P. 2250–2258.
27. *Бобков, В. М.* Плацентарный барьер в конце беременности женщин с различными типами сахарного диабета и гестационным сахарным диабетом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / В. М. Бобков. М., 1993. 38 с.
28. *Репродуктивные потери (клинические и медико-социальные аспекты)* / В. Н. Серов [и др.]. М. : Триада-Х, 1997. 188 с.
29. *Кобозева, Н. В.* Перинатальная эндокринология / Н. В. Кобозева, В. И. Гурина. М., 1989. 245 с.
30. *Handwerker, S.* Clinical counterpoint: the physiology of placental lactogen in human pregnancy / S. Handwerker // *Endocrin. Rev*. 1991. Vol. 12. P. 329.
31. *Frankenne, F.* The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant / F. Frankenne [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1988. Vol. 66. P. 1171–1180.
32. *Алгоритм пренатального мониторинга* / В. И. Кулаков [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2000. № 5. С. 56–59.
33. *Albrecht, E. D.* Placental steroid hormone biosynthesis in primate pregnancy / E. D. Albrecht, G. J. Pepe // *Endocrin.Rev*. 1990. Vol. 11. P. 124.
34. *Дедов, И. И.* Эндокринология : учеб. пособие для вузов / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев ; под ред. И. И. Дедова. М. : Медицина, 2000. 632 с.
35. *Дедов, И. И.* Сахарный диабет : рук. для врачей / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. М. : Универсум Паблишин, 2003. 455 с.
36. *Шейбак, Л. Н.* Гомеостаз глюкозы и метаболическая адаптация плода и новорожденного / Л. Н. Шейбак // *Медицинские новости*. 2002. № 2. С. 25–28.
37. *American Diabetes Association.* Bedside blood glucose monitoring in hospitals // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. № 1. P. 81.
38. *О механизмах инсулинорезистентности при беременности* / М. И. Косовский [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. 1988. Т. 34. № 2. С. 68–72.
39. *Ryan, E. A.* Role of gestational hormones in the intuition of insulin resistance / E. A. Ryan, L. Enns // *Clin. Endocrinol. Metabol*. 1988. Vol. 67. P. 341–347.
40. *Report of the 28-th Annual meeting of the diabetic pregnancy study group EASD* // *News Section. Ibid*. 1998. Vol. 1. P. 8–14.
41. *Keller, M.* Insulin signal transduction : possible mechanisms for insulin resistance / M. Keller, R. Lammers, H. U. Hdring // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. Vol. 107. P. 97–106.
42. *TNF- $\alpha$  is a predictor of insulin resistance in human pregnancy* / J. P. Kirwan [et al.] // *Diabetes*. 2002. Vol. 51. P. 2207–2213.
43. *Gambacciani, M.* Ultrasound bone characteristics during normal pregnancy : longitudinal and cross-sectional evaluation / M. Gambacciani, A. Spinetti, R. Gallo // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1995. Vol. 173. P. 890–893.
44. *Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes mellitus* / A. H. Xiang [et al.] // *Diabetes*. 1999. Vol. 48. P. 848–854.
45. *Schranz, A. G.* Impaired fasting glycemia in pregnancy / A. G. Schranz // *Diabetol. Croat*. 1999. Vol. 28. № 2. P. 85–86.
46. *Зубович, В. К.* Гормональные влияния на организм новорожденного / В. К. Зубович. М., 1989. 204 с.
47. *Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus* / P. M. Catalano [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1999. Vol. 180. P. 903–916.

48. *Impaired* glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes / J. E. Friedman [et al.] // *Diabetes*. 1999. Vol. 48. P. 1807–1814.
49. *Aldoretta, P. W.* Metabolic substrates for fetal energy metabolism and growth / P. W. Aldoretta, W. W. Hay // *Clin. Perinatol.* 1995. Vol. 22 (1). P. 15–35.
50. *Биохимия* человека : в 2 т. / Р. Мари [и др.] ; под общ. ред. Р. Мари ; пер. с англ. М. : Мир, 1993. Т. 2. 415 с.
51. *Шамбах, Х.* Гормонотерапия : пер. с нем. / Х. Шамбах, Г. Кнаппе, В. Карола. М. : Медицина, 1988. 415 с.
52. *Данилова, Л. И.* Нарушения параметров гемостаза при феномене инсулинорезистентности / Л. И. Данилова, Е. Г. Оганова // *Медицинская панорама*. 2002. № 3 (18). С. 36–39.
53. *Арбатская, Н. Ю.* Самоконтроль гликемии у беременных с сахарным диабетом типа 1 / Н. Ю. Арбатская // *Рос. мед. журн.* 2005. № 3. С. 11–13.
54. *Inflammation* and Glucose Intolerance : a prospective study of gestational diabetes mellitus / M. D. M. Wolf [et al.] // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 21–27.
55. *McCarty, M. F.* Complementary measures for promoting insulin sensitivity in skeletal muscle / M. F. McCarty // *Hypotheses*. 1998. Vol. 51. № 6. P. 451–464.
56. *Insulin* Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus / C. Homko [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001. Vol. 86. № 2. P. 568–573.
57. *Sowers, M. F.* Changes in bone density with lactation / M. F. Sowers, G. Corton, B. I. Shapiro // *JAMA*. 1993. Vol. 269. P. 3130–3135.
58. *Insulin* resistance development in offspring of stressed gestational diabetic rats / Z. Leshchenko [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 44. № 1. P. A243.
59. *Human* placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice / L. A. Barbour [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 186. P. 512–517.
60. *Placental* growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor axis in normal, growth-retarded, and diabetic pregnancies: correlations with fetal growth / H. D. McIntyre [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 1143–1150.
61. *Зимин, Ю. В.* Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома / Ю. В. Зимин // *Кардиология*. 1998. Т. 38. № 6. С. 71–81.
62. *Kim, C.* Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes A systematic review / C. Kim, K. M. Newton, R. H. Knopp // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. P. 1862–1868.
63. *Bernard-Kargar, C.* Endocrine pancreas plasticity under physiological conditions. Birth, Life and Death of a  $\beta$ -cell in Type 2 Diabetes / C. Bernard-Kargar // *Diabetes*. 2001. Vol. 50. № 1. P. 30–38.
64. *Placental* lactogen and growth hormone. In Bazer FW, editor, endocrinology of pregnancy / R. V. Anthony [et al.] // Totowa, New Jersey: Humana Press. 1998. P. 461–490.
65. *Glucose* as screening test for gestational diabetes in a multi-ethnic, high-risk population / M. M. Agavwal [et al.] // *Diabet. Met.* 2000. Vol. 17. P. 720–726.
66. *Shier, D.* *Hole's Human Anatomy & Physiology* / D. Shier, J. Butler, R. Lewis ; под общ. ред. D. Shier. WCB/McGraw-Hill, 1996. 1071.
67. *Gärtner, R.* Thyroid diseases in pregnancy / R. Gärtner // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 21. № 6. P. 501–507.
68. *Oppenheimer, J. H.* Molecular Basis of Thyroid Hormone-Dependent Brain Development / J. H. Oppenheimer, H. L. Schwartz // *Endocrine Reviews*. 1997. Vol. 18. № 4. P. 462–475.
69. *Fuxe, K.* Prolactin-like immunoreactivity : localization in nerve terminals of rat hypothalamus / K. Fuxe // *Science*. 1977. Vol. 196. P. 899–900.
70. *Гурин, А. А.* Особенности физиологии пролактина и способы коррекции нарушений его секреции / А. А. Гурин // *Вестник фармации*. 2000. № 1–2. С. 64–69.
71. *Вакс, В. В.* Гиперпролактинемия : причины, клиника, диагностика и лечение / В. В. Вакс // *Consilium medicum*. 2001. № 2. 24 с.



72. *Иловайская, И. А.* Биология пролактина. Молекулярные формы пролактина / И. А. Иловайская, Е. И. Марова // *Акушерство и гинекология*. 2000. № 6. С. 3–6.
73. *Gibney, J.* Clinical relevance of macroprolactin / J. Gibney [et al.] // *Clin. Endocrinol.* 2005. Vol. 62. P. 633.
74. *Иловайская, И. А.* Биология пролактина, нейроэндокринный контроль и регуляция секреции / И. А. Иловайская, Е. И. Марова // *Акушерство и гинекология*. 2000. № 5. С. 42–44.
75. *Luciano, A. A.* Clinical Presentation of Hyperprolactinemia / A. A. Luciano // *J. Reprod. Med.* 1999. Vol. 44. № 12. Suppl. P. 1085–1090.
76. *Течение и исход беременности, индуцированной каберголином* / Т. И. Романцева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2000. № 6. С. 36–41.
77. *Luciano, A. A.* Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome / A. A. Luciano, P. K. Chapler, B. M. Sherman // *Fertil. and Steril.* 1984. Vol. 41 (5/6). P. 719–725.
78. *МакДермотт, М. Т.* Секреты эндокринологии / М. Т. МакДермотт ; под ред. Ю. А. Князева ; пер. с англ. М.: БИНОМ, 1998. 410 с.
79. *Прилепская, В. Н.* Особенности течения беременности у женщин с гиперпролактинемией различного генеза / В. Н. Прилепская // *Экстагенитальная патология и беременность*. М., 1986. С. 135–139.
80. *Овсянникова, Т. В.* Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин : дис. ... д-ра. мед. наук. М., 1990. 273 с.
81. *Molitch, M. E.* Management of prolactinomas during pregnancy / M. E. Molitch // *J. Reprod. Med.* 1999. Vol. 44 (12 suppl). P. 1121–1126.
82. *Клиническое состояние и поведение больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом на фоне терапии селективными агонистами дофамина* / Г. А. Мельниченко [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. 2001. Т. 47. № 1. С. 11–15.
83. *Осипова, А. А.* Эволюция медикаментозного лечения гиперпролактинемии / А. А. Осипова, В. П. Сметник // *Акушерство и гинекология*. 2000. № 4. С. 49–56.
84. *Синдром гиперпролактинемии* / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцова. М., Тверь : Триада, 2004. 304 с.
85. *Осипова, А. А.* Эволюция медикаментозного лечения гиперпролактинемии / А. А. Осипова, В. П. Сметник // *Акушерство и гинекология*. 2000. № 4. С. 12–15.
86. *Turkalj, I.* Surveillance of bromocriptine in pregnancy / I. Turkalj [et al.] // *JAMA*. 1982. Vol. 247. P. 1589–1591.
87. *Ciccarell, E.* Long-term treatment with cabergoline, a new long lasting ergoline derivative in idiopathic or tumorous hyperprolactinemia and outcome of drug induced pregnancy / E. Ciccarell [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* 1997. Vol. 20. P. 542–547.
88. *Prolactinomas resistance to bromocriptine : long term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy* / I. Morange [et al.] // *Eur. J. Endocrin.* 1996. Vol. 135. № 4. P. 413–420.
89. *Евсюкова, И. И.* Сахарный диабет : беременные и новорожденные / И. И. Евсюкова, Н. Г. Кошелева. СПб, 1996. 270 с.
90. *Данилова, Л. И.* Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания / Л. И. Данилова. Минск, Нагасаки, 2005. 439 с.
91. *Thyroid function during pregnancy* / R. F. Corinne [et al.] // *Clinical Chemistry*. 1999. Vol. 45. P. 2250–2258.
92. *Фадеев, В. В.* Функциональное состояние щитовидной железы в условиях легкого йодного дефицита / В. В. Фадеев, С. В. Лесникова, Г. А. Мельниченко // *Проблемы эндокринологии*. 2003. № 6. С. 23–28.
93. *Фадеев, В. В.* Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита / В. В. Фадеев. М. : Видар, 2005. 240 с.
94. *WHO, UNICEF and ICCIDD.* Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their elimination. Geneva : WHO, WHO/Euro/NUT/2001.
95. *Забаровская, З. В.* Количественное изменение уровней тиреоидных гормонов и тиреотропина в период беременности / З. В. Забаровская // *Белорусский медицинский журнал*. 2003. № 1(3). С. 48–51.

96. *Заболевания щитовидной железы и беременность* / Г. А. Мельниченко [и др.] // Рус. мед. журн. 1999. № 3. С. 36–42.
97. *Мурашко, Л. Е. Щитовидная железа и беременность* / Л. Е. Мурашко, Г. А. Мельниченко, Н. И. Клименченко // Проблемы беременности. 2000. № 1. С. 7–10.
98. *Berghout, A. Thyroid size and thyroid function during pregnancy : an analysis* / A. Berghout, W. Wiersinga // European Journal of Endocrinology. 1998. Vol. 138. P. 536–542.
99. *Glinoe, D. The thyroid in pregnancy : a European perspective* / D. Glinoe // Thyroid Today. 1995. Vol. 18. P. 1–11.
100. *Burrow, G. N. Maternal and fetal thyroid function* / G. N. Burrow, D. A. Fisher, P. R. Larsen // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 331. P. 1072–1078.
101. *Yen, P. M. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action* / P. M. Yen // Physiological Reviews. 2001. Vol. 81. № 3. P. 1097–1142.
102. *Забаровская, З. В. Йоддефицитные состояния во время беременности* / З. В. Забаровская, Н. С. Навроцкая // Бел. мед. журн. 2004. № 1 (7). С. 50–52.
103. *Brent, G. A. Maternal thyroid function : interpretation of thyroid function tests in pregnancy* / G. A. Brent // Clinical Obstetrics & Gynecology. 1997. Vol. 40. P. 3–15.
104. *Bone changes after 3 months of lactation : influence of calcium intake, breast-milk output, and vitamin D-receptor genotype* / M. A. Laskey [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. 1998. № 667. P. 685–692.
105. *Glinoe, D. Regulation of maternal thyroid during pregnancy* / D. Glinoe, P. De Nayer, P. Bourdoux // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 71. P. 276–287.
106. *Фадеев, В. В. Йоддефицитные заболевания и беременность* / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // Рус. мед. журн. 2000. Т. 7. № 18. С. 866–869.
107. *Differential Expression of Sulfotransferase Enzymes Involved in Thyroid Hormone Metabolism during Human Placental Development* / E. L. Stanley [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 5944–5955.
108. *Burrow, G. N. Mechanisms of disease: Maternal and fetal thyroid function* / G. N. Burrow, D. A. Fisher, P. R. Larsen // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 279. P. 1031–1036.
109. *Фадеев, В. В. Гипотиреоз : рук. для врачей* / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. М. : РКИ Соверо пресс, 2002. 216 с.
110. *The physiological changes in thyroid function during pregnancy* / S. A. Aboul-Khair [et al.] // Clin. Sci. 1964. Vol. 27. P. 195–207.
111. *Мельниченко, Г. А. Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика : пособие для врачей* / Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, И. И. Дедов. М. : МедЭкспертПресс, 2003. 47 с.
112. *Abolovich, M. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline* / M. Abolovich [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92 (Suppl. 8). P. 1–47.
113. *Трошина, Е. А. Профилактика дефицита йода у беременных и кормящих женщин* / Е. А. Трошина // Гинекология. 2005. Т. 7. № 4. С. 250–252.
114. *Delange, F. The thyroid gland. In Clinical Pediatric Endocrinology* / F. Delange, D. A. Fisher ; C. Brook, ed. 3rd ed. Oxford : Blackwell publ., 1995. P. 397–433.
115. *Nöhr, S. B. Opposite in maternal and neonatal thyroid function induced by iodine supplementation during pregnancy* / S. B. Nöhr, P. Laurberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 623–627.
116. *Баранов, А. А. Пренатальная и постнатальная профилактика йодного дефицита у детей первого года жизни* / А. А. Баранов [и др.] // Рос. педиатр. журн. 2001. № 1. С. 35–39.
117. *Касаткина, Э. П. Роль йодного обеспечения в неонатальной адаптации тиреоидной системы* / Э. П. Касаткина [и др.] // Проблемы эндокринологии. 2001. Т. 47. № 3. С. 10–15.
118. *Baloch, Z. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease* / Z. Baloch [et al.] // Thyroid. 2003. Vol. 13. P. 3–126.
119. *Meyers-Seifer, C. Lipid levels in former gestational diabetic mothers* / C. Meyers-Seifer // Diabetes Care. 1996. Vol. 19. P. 1351–1356.
120. *Protein metabolism in insulin-treated gestational diabetes* / N. E. Butte [et al.] // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 5. P. 806–811.

121. *Pronounced* insulin resistance and inadequate B-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy / A. W. Kautzky [et al.] // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. P. 1717–1723.
122. *Йоддефицитные* заболевания: новые взгляды на старую проблему / З. В. Забаровская [и др.] // *Здравоохранение*. 2002. № 2. С. 30–35.
123. *Небышинец, Л. М.* Влияние минералопрофилактики на течение беременности и родов у женщин с экстрагенитальной патологией / Л. М. Небышинец, В. Л. Силява // *Медицинская панорама*. 2003. № 9 (34). С. 65–66.
124. *Морозкина, Т. С.* Витамины : краткое рук. для врачей и студентов мед., фармацевт. и биол. специальностей / Т. С. Морозкина, А. Г. Мойсеенок. Минск : Асар, 2002. 112 с.
125. *Карпов, О. И.* Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации / О. И. Карпов, А. А. Зайцев. СПб. : ДИЛЯ, 2003. 352 с.
126. *Щербавская, Э. А.* Кальций-фосфорный обмен и костный метаболизм при нормально протекающей беременности и осложненной поздним токсикозом / Э. А. Щербавская [и др.] // *Остеопороз и остеопатии*. 2003. № 11. С. 7–11.
127. *Антошечкин, А. Г.* Витамины и гиповитаминозы / А. Г. Антошечкин. М. : МАИ, 2000. 144 с.
128. *Клиническая фармакология* по Гудману и Гилману : в 4-х т. / под общ. ред. А. Г. Гилмана ; пер. с англ. М. : Практика, 2006. Т. 4. 448 с.
129. *Васильев, Л. С.* Витамины и минералы для беременных / Л. С. Васильев // *Фармаскоп*. 2005. № 1. С. 22–23.
130. *Зобная* эндемия и йодная недостаточность у детей и подростков Республики Беларусь (Результаты совместного международного исследования) / А. Н. Аринчин [и др.] // *Здравоохранение*. 2000. № 11. С. 25–30.
131. *Йоддефицитные* заболевания у детей и подростков : диагностика, лечение, профилактика : науч.-практ. прогр. 2-е. изд. М. : Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2005. 48 с.
132. *Дефицит* йода — угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы : Национальный доклад / И. И. Дедов [и др.]. М., 2006. 36 с.
133. *Щеплягина, Л. А.* Йод и интеллектуальное развитие ребенка / Л. А. Щеплягина [и др.] // *Рус. мед. журн.* 2002. Т. 10. № 7. С. 358–363.
134. *Шилин, Д. Е.* Йодная профилактика у детей первого года жизни / Д. Е. Шилин [и др.] // *Лечащий врач*. 2001. № 10. С. 4–11.
135. *Харкевич, О. Н.* Профилактика нарушений эндокринной функции щитовидной железы у беременных / О. Н. Харкевич // *Здравоохранение*. 2001. № 7. С. 58–61.
136. *Йодный* дефицит в Беларуси и методы его коррекции и профилактики : метод. реком. / Т. В. Мохорт [и др.]. Минск : БелТИЗ, 2001. 22 с.
137. *Результаты* скрининговых исследований патологии щитовидной железы у детей и подростков Беларуси в послечернобыльский период / В. М. Дрозд [и др.] // *Здравоохранение*. 2004. № 7. С. 18–21.
138. *Предупреждение* заболеваний, связанных с дефицитом йода в Республике Беларусь / под общ. ред. Г. А. Герасимова, Н. Д. Коломиец. Минск : В.И.З.А. ГРУПП, 2003. 52 с.
139. *Kendall-Taylor, P.* Pregnancy and the thyroid / P. Kendall-Taylor // *Fetal & Maternal Medicine Review*. 1993. Vol. 5. P. 89–103.
140. *Maternal* iodine status and thyroid Volume during pregnancy : Correlation with neonatal iodine intake / P. P. A. Smyth [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997. Vol. 82. P. 2840–2843.
141. *Болезни* щитовидной железы в Республике Беларусь в современных экологических условиях / В. М. Дрозд [и др.] // *Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі*. 2006. № 2. С. 103–112.
142. *Шилин, Д. Е.* Заболевания щитовидной железы у детей и подростков в условиях йодной недостаточности и радиационного загрязнения среды : автореф. ... дис. д-ра мед. наук : 14.00.03 / Д. Е. Шилин ; Рос. МАПО МЗ РФ. М., 2002. 40 с.

143. Варламова, Т. М. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы / Т. М. Варламова, М. Ю. Соколова // Гинекология. 2004. № 1. С. 29–31.
144. Валдина, Е. А. Заболевания щитовидной железы : рук. / Е. А. Валдина. М. : Питер, 2006. 368 с.
145. Гипотиреоз у беременных женщин : современные подходы к диагностике и коррекции / Н. В. Карлович [и др.] // Медицинские новости. 2005. № 1. С. 36–43.
146. Беременность и заболевания щитовидной железы : эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты / В. И. Краснопольский [и др.] ; под ред. В. И. Краснопольского. М., 2005. 47 с.
147. Платонова, Н. М. Йоддефицитные заболевания и репродуктивная функция у женщин / Н. М. Платонова // CONSILIUM medicum. 2006. Т. 8. № 6. С. 128–131.
148. Фадеев, В. В. Физиологические дозы йода и носительство антител к тиреоидной пероксидазе : открытое рандомизированное исследование / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // Проблемы эндокринологии. 2004. № 5. С. 3–7.
149. Are women who are treated for hypothyroidism at risk for pregnancy complications? / Tina o Tan [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. № 194. P. 1–3.
150. Болезни щитовидной железы : пер. с англ. / под общ. ред. Л. И. Бравермана. М. : Медицина, 2000. 432 с.
151. Микроэлементы в грудном молоке : отчет о совместном Колаборативном исследовании. ВОЗ, МАГАТЭ. Женева, Вена, 1991. 135 с.
152. Фадеев, В. В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы / В. В. Фадеев, С. В. Лесникова // Проблемы эндокринологии. 2003. Т. 49. № 2. С. 23–31.
153. Фадеев, В. В. Функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин-носительниц антител к тиреоидной пероксидазе // Проблемы эндокринологии. 2003. № 5. С. 23–29.
154. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы / С. П. Перминова [и др.] // Проблемы репродукции. 2006. № 1. С. 70–77.
155. Серов, В. Н. Гинекологическая эндокринология / В. Н. Серов [и др.]. 2-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2006. 528 с.
156. The effect of anti-TPO antibodies on thyroid function in gestation : implication for screening / J. Lazarus [et al.] // 71 Meeting of the American Thyroid Association. 1998. Abs. 16.
157. Bussen, S. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions / S. Bussen, T. Steck // Human Reprod. 1995. Vol. 10. № 11. P. 2938–2940.
158. Glinoe, D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy / D. Glinoe // Trends. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 9. № 10. P. 403–411.
159. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Wickham Survey / M. P. Vanderpump [et al.] // Clin. Endocrinol. 1995. Vol. 43. № 1. P. 55–68.
160. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies / A. Stagnaro-Green [et al.] // JAMA. 1990. Vol. 264. № 11. P. 1422–1425.
161. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with autoimmune thyroid disorders / D. Glinoe [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 79. P. 197–204.
162. Low-normal concentrations of free thyroxin in serum in late pregnancy : physiological fact, not technical artifact / R. Ball [et al.] // Clinical chemistry. 1989. Vol. 35. № 9. P. 1891–1896.
163. Glinoe, D. The thyroid function during pregnancy : maternal and neonatal aspects / D. Glinoe // In : Beckers, D. Reinwein (eds). The Thyroid and Pregnancy. Schattauer, Stuttgart, New York, 1991. P. 35–43.
164. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with history of pregnancy loss or preeclampsia / F. Meccacci [et al.] // J. Reprod. Immunol. 2000. Vol. 46. P. 39–50.
165. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy / K. Poppe [et al.] // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 4 (7). P. 394–405.
166. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy : a marker of impaired child development? / V. J. Pop [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. P. 3561–3566.

167. *Low maternal free thyroxin concentration during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy* / V. J. Pop [et al.] // Clin. Endocrinol. 1999. Vol. 50. P. 149–155.
168. *Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child* / J. E. Haddow [et al.] // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. P. 549–555.
169. *Orgiazii, J. Autoimmune thyroid disease and pregnancy* / J. Orgiazii, A. M. Madec // In : J. Nauman [et al.] eds. *The thyroid and iodine*. Stuttgart : Schattauer, 1996. P. 169–178.
170. *The clinical spectrum of postpartum thyroid disease* / J. H. Lazarus [et al.] // QJM. 1996. Vol. 89. P. 429–435.
171. *Thomas-Desrousseaux, P. Dysthyroidism in the post-partum period* / P. Thomas-Desrousseaux // Revue Francaise de Gynecol. Et D. Obstetrique. 1989. Vol. 84. № 12. P. 928–931.
172. *Jansson, R. Influence of the HLA-DR4 antigen and iodine status on the development of autoimmune postpartum thyroiditis* / R. Jansson, J. Saefwenberg, P. A. Dahlberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 60. № 1. P. 168–173.
173. *Lazarus, J. H. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease* / J. H. Lazarus // Thyroid. 1999. Vol. 9. № 7. P. 685–659.
174. *Thyroid and Pregnancy* / ed. D. Glinioer. 2004. Vol. 18. P. 179–211.
175. *Autoimmunity and pregnancy : theory and practice* / V. Geenen [et al.] // Acta Clinica Belgica. 2002. Vol. 57. P. 317–324.
176. *Heaney, R. P. Calcium metabolism in normal human pregnancy* / R. P. Heaney, T. G. Skillman // J. Clin. Endocrinology. 1971. № 33. P. 661–670.
177. *Chan, G. M. Bone mineral status of lactating mothers of different ages* / G. M. Chan, M. D. Slater, N. Roland // Am. J. Obstet. Gynecol. 1982. Vol. 144. № 4. P. 438–441.
178. *Mahmoud, F. Calcium intake during pregnancy* / F. Mahmoud. Geneva, 2003. P. 157–163.
179. *Longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after the resumption of menses* / L. D. Ritchie [et. al.] // Am. J. Clin. Nutr. 1998. № 67. P.693–701.
180. *Руководство по остеопорозу* / под общ. ред. Л. И. Беневоленской. М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. 524 с.
181. *Холодова, Е. А. Особенности фосфорно-кальциевого обмена во время физиологически протекающей беременности и лактации* / Е. А. Холодова, А. П. Шепелькевич, З. В. Забаровская // Медицинские новости. 2004. № 7. С. 3–6.
182. *Soyka, L. A. Hormonal Determinants and Disorders of Peak Bone Mass in Children* / L. A. Soyka, W. P. Fairfield, A. Klibanski // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 11. P. 3951–3963.
183. *Walters, B. Perinatal vitamin D status of northern Canadian mothers and their newborn infants* / B. Walters, J. C. Godel, T. K. Basu // J. Am. Coll. Nutr. 1999. №18. P. 122–126.
184. *Florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation* / M. Z. Mughal [et al.] // B. M. J. 1999. № 318. P. 39–40.
185. *Maternal calcium and skeletal homeostasis during pregnancy and lactation* / S. Urszula [et al.] // Chapter 3. M.D., 2003.
186. *Risk factors for hip fracture in white women : Study of Osteoporosis Fracture Research Group* / S. R. Cummings [et al.] // N. Engl. J. Med. 1995. № 332. P. 767–773.
187. *Mahomed, K. Vitamin D supplementation in pregnancy (Cochrane Review) : The Cochrane Library* / K. Mahomed, A. M Gulmezoglu. Issue 4. 2003. P. 1741–1793.
188. *Speker, B. L. Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy and lactation?* / B. L. Speker // Am. J. Clin. Nutr. 1994. № 59. P. S 484–491.
189. *Риггз, Б. Л. Остеопороз : пер с англ.* / Б. Л. Риггз, Л. Дж. Мелтон. М., СПб. : БИНОМ, Невский диалект, 2000. 560 с.
190. *Institute of medicine. Dietary reference intakes. Calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride.* DC : National Academy Press, 1998. P. 126.

## Глава 2

### Специализированная эндокринологическая помощь беременным женщинам с различными нарушениями углеводного обмена

Актуальным направлением в работе по улучшению качества жизни пациенток с эндокринной патологией является планирование семьи, рождение здоровых детей и сохранение здоровья женщин.

До 90-х годов XX столетия в Республике Беларусь существовали серьезные проблемы в области ведения беременности у женщин с эндокринопатиями, особенно это касалось пациенток с различными нарушениями углеводного обмена.

#### 2.1. История создания центров по оказанию помощи беременным женщинам с нарушениями углеводного обмена

В 1991 году на базе Учреждения здравоохранения «1-я городская клиническая больница» города Минска (УЗ «1-я ГКБ», г. Минск) было открыто стационарное отделение для оказания специализированной помощи беременным женщинам с наличием сахарного диабета (СД). На основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 63 от 23.03.1994 г. «О внедрении «Европейской программы действия по лечению и исследованию вопросов профилактики и борьбы с сахарным диабетом и его осложнениями» и выполнения 1-го этапа программы «Эндокринология» в Республике Беларусь» был создан специализированный городской амбулаторный центр «Эндокринная патология и беременность», который начал работу в августе 1995 г. [1]. Ведущим подразделением центра явился комплексный отдел «Сахарный диабет и беременность».

Перед комплексным отделом «Сахарный диабет и беременность» были поставлены следующие задачи: планирование беременности с учетом современных принципов контрацепции; обучение женщин детородного возраста особенностям питания и коррекции инсулинотерапии при СД; оценка возможности пролонгирования беременности; диагностика и наблюдение за течением беременности в акушерско-гинекологических и эндокринологических отделениях, выбор метода и срока родоразрешения при нарушениях углеводного обмена, снижение перинатальных потерь и заболеваемости новорожденных, наблюдение за пациентками в послеродовой период (рис. 2.1).

В дальнейшем в процессе работы центра «Эндокринная патология и беременность» его структура была усовершенствована и стала представлять научно-практическое формирование, организованное в рамках государственной программы Республики Беларусь «Охрана материнства и детства» (1999 г.). Задачи — оказание специализированной высококвалифицированной консультативной и лечебно-диагностической помощи беременным женщинам с эндокринной патологией (сахарный диабет, патология щитовидной железы и гипоталамо-гипофизарной системы, заболевания надпочечников) с целью подготовки к планированию беременности, осуществления динамического наблюдения во время беременности, определение тактики родоразрешения и оказания высококвалифицированной неонатальной помощи новорожденным.

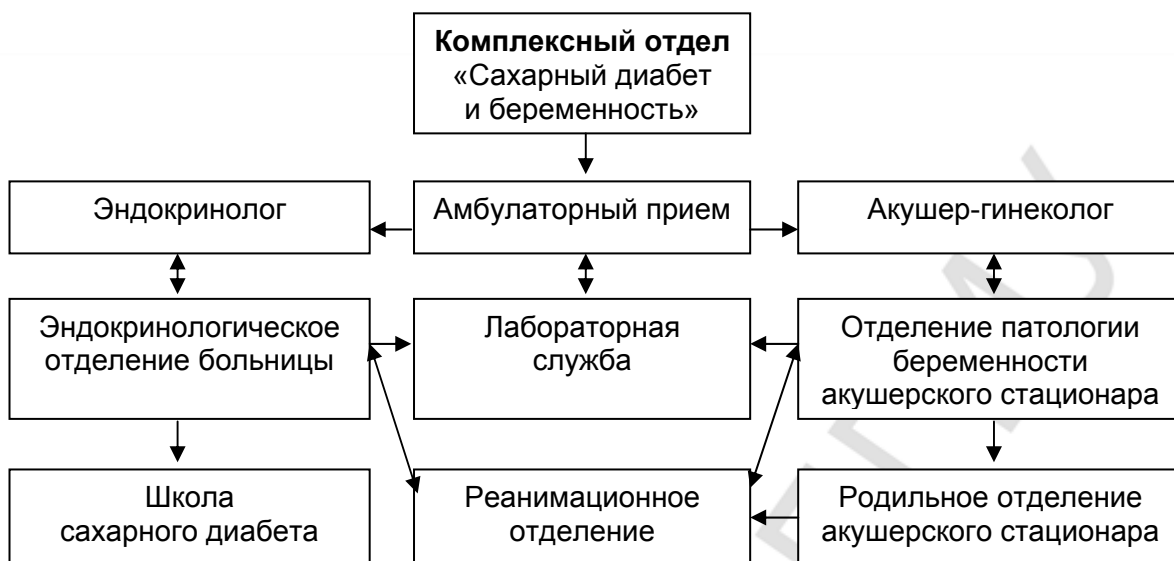


Рис. 2.1. Структура комплексного отдела «Сахарный диабет и беременность»

В состав данного формирования на функциональной основе вошли: городской центр «Эндокринная патология и беременность» (УЗ «4-я женская консультация», г. Минск), акушерско-гинекологические отделения и отделение эндокринологии (УЗ «1-я ГКБ», г. Минск), кафедра акушерства и гинекологии (УО «Минский государственный медицинский институт»), курс эндокринологии (1-я кафедра внутренних болезней УО «Минский государственный медицинский институт»), «Школа сахарного диабета» (УЗ «1-я ГКБ», г. Минск). Научно-практическое формирование занималось следующими аспектами работы:

- организационно-методическая работа: методическая и инструктивная информация для акушеров-гинекологов женских консультаций и стационаров, эндокринологов, онкологов (на базе «Республиканского центра опухолей щитовидной железы») о порядке клинического обследования женщин с патологией эндокринной системы при беременности, определении тактики лечения, планировании семьи и реабилитации; учет, статистическая обработка данных о сочетании эндокринной патологии и беременности; контроль за состоянием, своевременное оказание специализированной медицинской помощи;

- научная деятельность: концептуальная разработка связи эндокринной патологии с экологической ситуацией в республике; изучение клинических особенностей течения эндокринной патологии при беременности; изучение особенностей пренатального и неонатального периода младенцев, рожденных женщинами с патологией эндокринной системы; поиск и разработка оптимальных методов коррекции эндокринно-метаболических нарушений при беременности на фоне эндокринопатий;

- клиническая деятельность: амбулаторно-консультативный прием пациентов с эндокринной патологией, планирующих беременность; уточнение диагноза, определение лечебной тактики, наблюдение во время беременности; стационарное обследование, лечение, родоразрешение; обеспечение обследования, выживания и лечения младенцев, рожденных женщинами с эндокринопатиями.

Для оказания специализированной высококвалифицированной консультативной и лечебно-диагностической помощи в Республике Беларусь беременным женщинам, имеющим патологию эндокринной системы, для подготовки к планированию беременности, динамическому наблюдению во время гестации, адекватному родоразрешению или прерыванию беременности по медицинским показаниям и для оказания неонатальной помощи новорожденным создан «Республиканский центр по оказанию эндокринологической помощи беременным», который до 2005 г. работал на базе УЗ «1-я ГКБ» г. Минска (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 257 от 25 октября 2000 г. «О республиканском уровне оказания медицинской помощи»). Задачами центра, занимающегося проблемами оказания специализированной помощи беременным женщинам с различными нарушениями углеводного обмена, являлись: планирование беременности; обучение в «Школе сахарного диабета»; решение вопроса о целесообразности пролонгирования беременности; выявление гестационного сахарного диабета; наблюдение, коррекция нарушений углеводного обмена; подбор оптимального метода и сроков родоразрешения; помощь младенцам, рожденным женщинами с нарушениями углеводного обмена; наблюдение в послеродовой период; организация контроля и адекватного ведения гестации в случаях незапланированной беременности [2–4]. Этапы оказания специализированной помощи беременным женщинам с эндокринопатиями представлены на рис. 2.2.

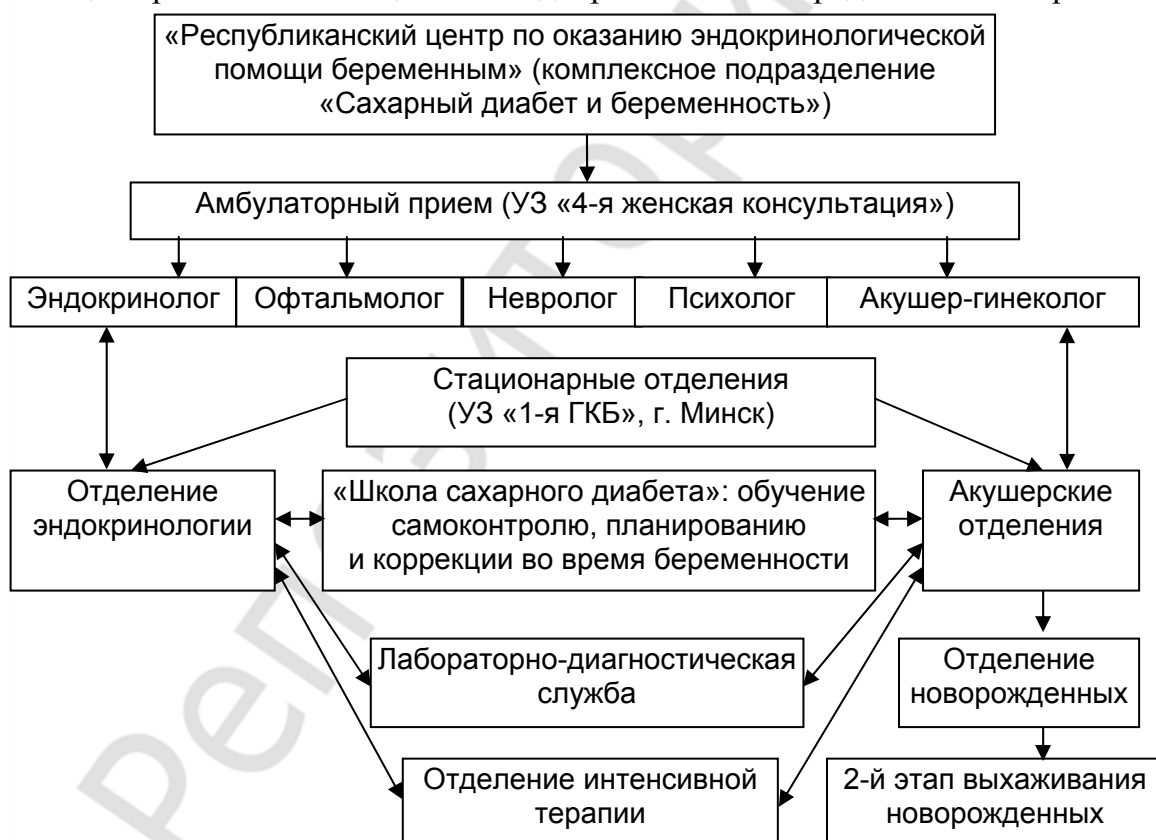


Рис. 2.2. Структура «Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным»

За период работы «Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным» на базе УЗ «1-я ГКБ» г. Минска сформировался



коллектив врачей, работающих единой командой и имеющих большой практический опыт работы с беременными женщинами, имеющими различные заболевания эндокринной системы. В данном учреждении оказывалась помощь беременным из всех регионов Республики Беларусь.

## **2.2. Общие подходы по ведению беременных женщин с различными нарушениями углеводного обмена**

Наличие беременности у пациенток с нарушением углеводного обмена создает множество проблем, как для матери, так и для плода, однако достижения современной медицины помогают справиться с возникшими сложностями. У женщин с различными нарушениями углеводного обмена при планировании беременности или ее установлении вопрос о целесообразности пролонгирования гестации решается индивидуально, после обязательного комплексного обследования высококвалифицированными специалистами, включая эндокринолога, офтальмолога, невролога, терапевта, акушера-гинеколога.

### **2.2.1. ПЛАНИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА РИСКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

На основании практического опыта работы с женщинами в «Республиканском центре по оказанию эндокринологической помощи беременным» (УЗ «1-я ГКБ», г. Минск), анализа литературных данных [1–2, 5–9] нами разработаны показания для прерывания беременности у пациенток с СД (табл. 2.1).

*Таблица 2.1*

#### **Абсолютные показания для прерывания беременности у женщин с сахарным диабетом**

Показание	Параметр (основание)
1. Выраженные проявления диабетической микроангиопатии:	• заинтересованность сосудов мелкого калибра
– диабетическая ретинопатия	• пролиферативная форма (ВОЗ, по E. M. Kohner, M. Porta, 1992): – неоваскуляризация; – гемофтальм; – отслойка сетчатки
– диабетическая нефропатия	• IV–V стадии (ВОЗ, по C. E. Mogensen, 1983): – протеинурия более 3,0 г/сут; – уровень креатинин в крови более 120 мМ/л; – клиренс креатинина менее 50 мл/мин; • артериальная гипертензия III степени; • терминальная стадия ХПН
2. Диабетическая полинейропатия	• автономная форма: – кардиоваскулярная; – гастроинтестинальная; – урогенитальная; – нарушение способности распознавать гипогликемию

*Окончание табл. 2.1*

<b>Показание</b>	<b>Параметр (основание)</b>
3. Синдром диабетической стопы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ишемическая форма;</li> <li>• нейро-ишемическая форма;</li> <li>• нейропатическая форма: <ul style="list-style-type: none"> <li>– нейропатическая язва;</li> <li>– нейропатический отек;</li> <li>– остеоартропатия (сустав Шарко)</li> </ul> </li> </ul>
4. Выраженная инсулинорезистентность с компонентами метаболического синдрома	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гиперлипидемия;</li> <li>• гиперкоагуляция;</li> <li>• гиперурикемия</li> </ul>
5. Лабильное течение СД	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кетоацидотическая кома;</li> <li>• тяжелый кетоацидоз;</li> <li>• гипогликемическая кома;</li> <li>• частые гипогликемические реакции</li> </ul>
6. Туберкулез	<ul style="list-style-type: none"> <li>• активная форма</li> </ul>
7. Ишемическая болезнь сердца	<ul style="list-style-type: none"> <li>• стенокардия функциональный класс выше II;</li> <li>• инфаркт миокарда;</li> <li>– во время настоящей беременности;</li> <li>– в анамнезе</li> </ul>
8. Ревматизм	<ul style="list-style-type: none"> <li>• активная стадия</li> </ul>
9. Пороки сердца	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сердечная недостаточность</li> </ul>
10. Энтеропатии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром мальабсорбции;</li> <li>• демпинг-синдром</li> </ul>
11. Гломелуронефрит	<ul style="list-style-type: none"> <li>• декомпенсация</li> </ul>

В то же время у некоторых пациенток вопрос о пролонгировании гестации решается на основании имеющихся осложнений СД и клинико-метаболических параметров в пользу сохранения настоящей беременности (табл. 2.2).

Таблица 2.2

**Относительные показания для прерывания беременности у женщин с сахарным диабетом**

<b>Показание</b>	<b>Параметр (основание)</b>
1. Клинико-метаболическая декомпенсация СД	<ul style="list-style-type: none"> <li>• уровень гликемии натощак более 7,2 мм/л;</li> <li>• уровень постпрандиальной гликемии более 10,0 мм/л;</li> <li>• уровень HbA<sub>1c</sub> более 8,5 %;</li> <li>• уровень фруктозамина более 500 мкмоль/л</li> </ul>
2. Кетоз	на протяжении беременности
3. Диабетическая ретинопатия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• препролиферативная форма (ВОЗ, по E. M. Kohner, M. Porta, 1992): <ul style="list-style-type: none"> <li>– свежие кровоизлияния</li> <li>– отказ от лазеркоагуляции</li> </ul> </li> </ul>
4. Диабетическая нефропатия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• III–IV стадии (ВОЗ, по С. E. Mogensen, 1983): <ul style="list-style-type: none"> <li>– протеинурия до 3,0 г/сут;</li> <li>– уровень креатинина в крови до 130 мм/л;</li> <li>– клиренс креатинина до 50 мл/мин;</li> <li>– артериальная гипертензия II степени;</li> <li>– ХПН II степени</li> </ul> </li> </ul>
5. Диабетическая нейропатия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дистальная (периферическая) форма с выраженным болевым синдромом</li> </ul>
6. Сахарный диабет у обоих супругов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• генетическая предрасположенность более 20 %</li> </ul>

Окончание табл. 2.2

<b>Показание</b>	<b>Параметр (основание)</b>
7. Присоединение интеркуррентных заболеваний	• гепатит; • острая пневмония
8. Возраст женщины	• старше 35 лет
9. Резус-сенсбилизация	• женщины
10. Рождение детей с пороками развития	• повторные случаи
11. Мертворождение	• повторные случаи

При нарушениях углеводного обмена проводится оценка клинико-лабораторных параметров и индивидуально для каждой женщины определяется тактика ведения беременности; при выраженных патологических процессах предлагается прервать беременность.

### **2.2.2. ОБЩИЙ ПОРЯДОК ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГЕСТАЦИОННЫМ И ПРЕГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Основным организационным принципом, позволяющим улучшить показатели медицинской помощи беременным с различными нарушениями углеводного обмена, является централизация медицинской помощи и совместная работа эндокринологов, акушеров-гинекологов, терапевтов, офтальмологов, неврологов, нефрологов, а также неонатологов и, в дальнейшем, педиатров, поскольку тактика ведения женщин с эндокринопатиями базируются на опыте высокоспециализированных специалистов и использовании современных диагностических методик.

На основании опыта работы «Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным» (УЗ «1-я ГКБ», г. Минск) и данных литературы по проблеме нарушений углеводного обмена во время беременности нами разработан комплексный подход к ведению женщин с одной из сложных экстрагенитальных патологий — сахарным диабетом.

#### **Комплексная тактика ведения беременных при нарушениях углеводного обмена**

##### **I этап**

Планирование беременности на фоне адекватной компенсации заболевания.  
Курс специального обучения в «Школе сахарного диабета».

##### **II этап**

Ведение беременности с динамическим контролем течения СД.  
Предупреждение и коррекция поздних осложнений диабета.  
Профилактика фетопатии и врожденных пороков развития.

##### **III этап**

Работа по подготовке к родам с психологом.  
Подготовка к родоразрешению в зависимости от состояния матери и плода.  
Рациональное ведение родов и определение сроков родоразрешения с учетом индивидуальных особенностей течения СД, состояния женщины и плода.

##### **IV этап**

Комплексная оценка состояния новорожденного.  
Ведение и коррекция в период адаптации.  
Поддержка грудного вскармливания.

#### У этап

Рекомендации по мониторингу физического и психического развития ребенка.  
Контроль параметров углеводного обмена у ребенка.  
Долгосрочное наблюдение за развития ребенка педиатра и эндокринолога.

Таким образом, анализ работы «Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным» — комплексного подразделения «Сахарный диабет и беременность» (УЗ «1-я ГКБ», г. Минск) — показал, что планирование беременности, обучение пациенток, клиничко-метаболическая компенсация диабета у женщин до беременности, а при ее наступлении — выбор оптимального ведения, своевременного и рационального способа родоразрешения являются профилактикой осложнений и способствуют обеспечению благоприятного исхода беременности.

### **2.3. Некоторые показатели работы комплексного подразделения «сахарный диабет и беременность»**

Эффективность работы комплексного подразделения «Сахарный диабет и беременность» («РЦОЭПБ», УЗ «1-я ГКБ», г. Минск) можно оценить по следующим показателям:

- соотношение плановых и спонтанных беременностей (до открытия центра все женщины с СД имели незапланированную беременность, в процессе работы у 48 % прогнозируется плановая беременность) [10, 11];
- соотношение методов родоразрешения (в 2,5 раза увеличилось число родоразрешений путем планового кесарева сечения в связи с высоким классом диабета; программированные роды через естественные родовые пути составили 20–30 %) [10, 11];
- перинатальные потери значительно снизились: со 111 ‰ (1991 г.) до 5,5 ‰ (2005 г.).

#### **2.3.1. УЧЕТНО-ОТЧЕТНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ**

Нами разработана и на базе УЗ «1-я ГКБ» г. Минска внедрена учетно-отчетная документация, основанная на Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра и современных классификациях патологии эндокринной системы ВОЗ. Данная документация более четко определила статистическую отчетность «РЦОЭПБ» (прил. 1).

#### **2.3.2. КОЛИЧЕСТВО РОДОВ У ЖЕНЩИН ПРИ НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

По данным за 1991 г., у 100 % женщин с СД беременности были спонтанными (незапланированными). Родоразрешение у данного контингента пациенток проводилось в 89 % путем кесарева сечения, из них в 53 % — путем планового хирургического родоразрешения, у 36 % — по экстренным показаниям и только

у 11 % женщин роды протекали без осложнений [4, 10]. В настоящее время количество рожавших женщин с СД в Республике Беларусь имеет устойчивую тенденцию к росту. По данным «РЦОЭПБ» (УЗ «1-я ГКБ», г. Минск) количество родов у женщин с различными нарушениями углеводного обмена в 2005 г. было в 5,6 раза больше, чем в 1995 г. [8, 11]. Оптимальным для родоразрешения является срок, максимально приближенный к сроку доношенной беременности, однако наличие акушерских осложнений и отсутствие клинико-метаболической компенсации диабета у женщины требует досрочного родоразрешения.

Общее количество родов у женщин, имевших различные нарушения углеводного обмена, на протяжении 11 лет работы специализированного комплексного подразделения «Сахарный диабет и беременность» составило 1676, рост обусловлен расширением показаний к наступлению и пролонгированию беременности (табл. 2.3).

Таблица 2.3

**Количество родов по данным комплексного подразделения «Сахарный диабет и беременность» (УЗ «1-я ГКБ» г. Минск), в абсолютных цифрах (%)**

Число родов	Год										
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Всего	2625	2301	2141	2139	2409	2594	2474	2483	2749	2754	3568
В т. ч. при нарушениях углеводного обмена	65 (2,5)	57 (2,5)	55 (2,6)	65 (3,0)	86 (3,6)	139 (5,4)	118 (4,8)	193 (7,7)	220 (8,0)	314 (11,4)	364 (10,2)
В т. ч. у женщин г. Минска	38 (58)	29 (51,3)	28 (50,9)	23 (35,4)	33 (38,4)	80 (57,1)	86 (72,9)	128 (66,3)	138 (68,6)	229 (72,9)	275 (75,6)
В т. ч. у иногородних женщин	27 (42)	28 (48,7)	29 (49,1)	42 (64,6)	53 (61,6)	59 (42,9)	32 (27,1)	65 (33,7)	62 (31,4)	85 (27,1)	89 (24,4)

В табл. 2.3 представлены исходы беременностей у женщин с нарушениями углеводного обмена — жительниц г. Минска и других регионов Республики Беларусь. Приведенные данные свидетельствуют об увеличении общего числа наблюдавшихся в специализированном учреждении женщин с 65 (1995 г.) до 364 (2005 г.). Отмечено увеличение количества родов у иногородних пациенток с 42 % (1995 г.) до 64,6 % (1998 г.), с последующей тенденцией к снижению до 24,4 % (2005 г.) за счет адекватной выявляемости беременных женщин с ГСД, проживающих в городе Минске, акушерами-гинекологами, терапевтами и эндокринологами на основании разработанной нами и утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции «Скрининг и мониторинг гестационного сахарного диабета» [12].

**2.3.3. ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ НЕКОТОРЫХ НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА (по данным центра)**

По данным «Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным» (УЗ «1-я ГКБ», г. Минск) отмечена тенденция роста нарушений углеводного обмена во время беременности с увеличением осложнен-

ных и тяжелых форм с высокими классами риска, требующими специализированной акушерско-гинекологической и эндокринологической помощи (рис. 2.3).

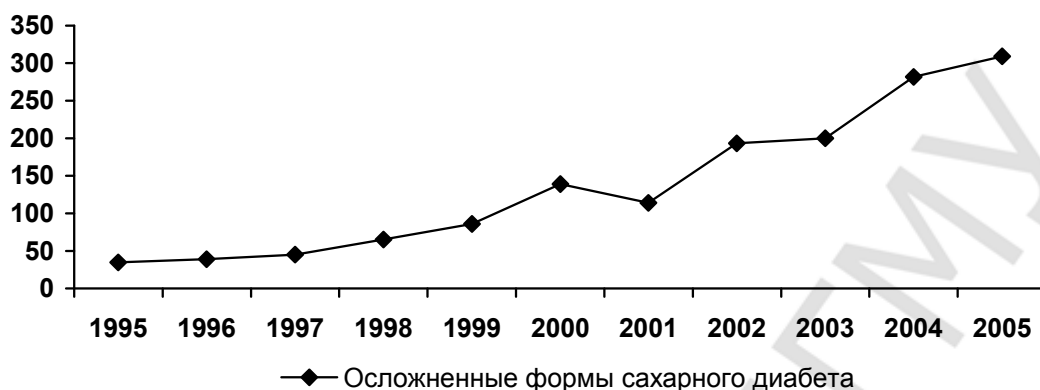


Рис. 2.3. Динамика осложненных форм нарушений углеводного обмена по данным комплексного подразделения «Сахарный диабет и беременность» (УЗ «1-я ГКБ» г. Минск)

За период работы «РЦОЭПБ» в специализированные отделения УЗ «1-я ГКБ» г. Минска поступило более 85,6 % беременных с СД различных классов риска. Высокий класс риска диабета (D, R/F) диагностирован у 53 % пациенток с СД 1 типа. Результаты анализа деятельности комплексного подразделения «Сахарный диабет и беременность» свидетельствуют, что в 2005 г. рожали женщины с высоким классом риска СД: класс D диагностирован у 34,2 % больных, класс R — у 29,6 % пациенток, класс F — у 30,1 % беременных. Такая ситуация обусловлена манифестацией заболевания у этой категории женщин в детском возрасте, наличием поздних (хронических) осложнений диабета. В то же время результаты работы свидетельствуют о проведении адекватной коррекции эндокринологической и акушерской помощи, что в настоящее время позволяет женщинам с СД 1 типа иметь желанную беременность [2, 3, 7, 10, 11].

Беременность у данного контингента пациенток сопровождается высокой частотой акушерских осложнений: гестозы (42 % в 1996 г.; 58,2 % в 2005 г.), многоводие (53,8 % в 1995 г.; 49,1 % в 2005 г.), а также сопутствующей экстрагенитальной патологией (48,7 % в 1996 г.; 72,3 % в 2005 г.) [10, 11]. Течение диабета, наличие осложнений у матери и плода позволило определить тактику ведения беременности и родов [2, 6, 11, 13–16].

**Репродуктивные потери.** Одно из главных направлений в решении проблемы охраны материнства и детства связано со снижением репродуктивных потерь, которые можно рассматривать как конечный результат влияния социальных, медицинских и биологических факторов на здоровье беременной женщины, плода и новорожденного [2, 11, 17–18]. Медико-социальная значимость репродуктивных потерь обусловлена значительным уровнем общих репродуктивных потерь, особенно материнской и перинатальной смертностью; постоянным ухудшением состояния здоровья беременных и рожениц, что в значительной мере определяет более высокий уровень материнской и перинатальной смертности по сравнению с экономически развитыми странами; большим числом аборт,

остающихся основным способом регулирования деторождения, с возрастанием их удельного веса при первой беременности [9, 17, 19–22].

При нарушениях углеводного обмена родоразрешение должно быть максимально щадящим как для новорожденного, так и для беременной женщины. В последние десятилетия XX столетия число родов у данного контингента пациенток путем кесарева сечения увеличилось, и по литературным данным достигло 50–70 %. Ведение самопроизвольных родов у женщин с СД возможно при клинико-метаболической компенсации течения диабета и позитивном акушерском состоянии [2, 6–9].

Согласно нашим данным с 1995 по 2005 гг. уменьшилось число абдоминальных родоразрешений с 57,7 до 36,1 %, проведенных в плановом порядке. За 11 лет работы комплексного подразделения «Сахарный диабет и беременность» досрочное родоразрешение (преимущественно в интересах плода) проведено у 62,5 % беременных: до 36 недель беременности — у 20,5 % женщин; в 36–37 недель — у 42 % беременных; своевременные роды — у 37,5 % пациенток [11].

**Перинатальная смертность.** Перинатальный период начинается с 22-й недели (154-го дня) внутриутробной жизни плода (в это время в норме масса тела составляет 500 г) и заканчивается через 7 полных дней после рождения [16, 18, 20]. Перинатальная смертность при беременностях, осложненных СД (все типы), составляет 3–5 %, в то время как при беременности, не осложненной диабетом, — 1–2 % [6, 14, 17]. По данным за 1991 г., у детей, рожденных матерями с СД, перинатальная смертность составляла 111 ‰ [4, 10]. С начала работы специализированного отдела, занимающегося проблемой СД и беременности, отмечена тенденция к снижению данного параметра. Динамика показателя перинатальной смертности у беременных женщин с наличием нарушений углеводного обмена по данным «РЦОЭПБ» представлена на рис. 2.4.

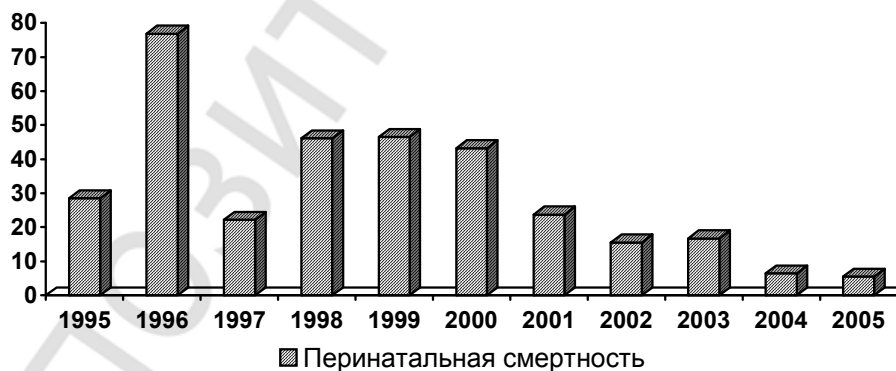


Рис. 2.4. Динамика перинатальной смертности у беременных женщин с нарушениями углеводного обмена (УЗ «1-я ГКБ» г. Минск)

Показатель перинатальных потерь при нарушениях углеводного обмена в 1995 г. составил 27,7 ‰; самый высокий — в 1998 г. — 46,5 ‰ за счет родов у женщин с высоким классом риска СД, но в связи с изменением тактики ведения и усовершенствования работы в 2005 г. снизился до 5,5 ‰.

Графическое изображение динамики и тренд перинатальной смертности, по результатам работы комплексного подразделения «Сахарный диабет и беременность», представлено на рис. 2.5.

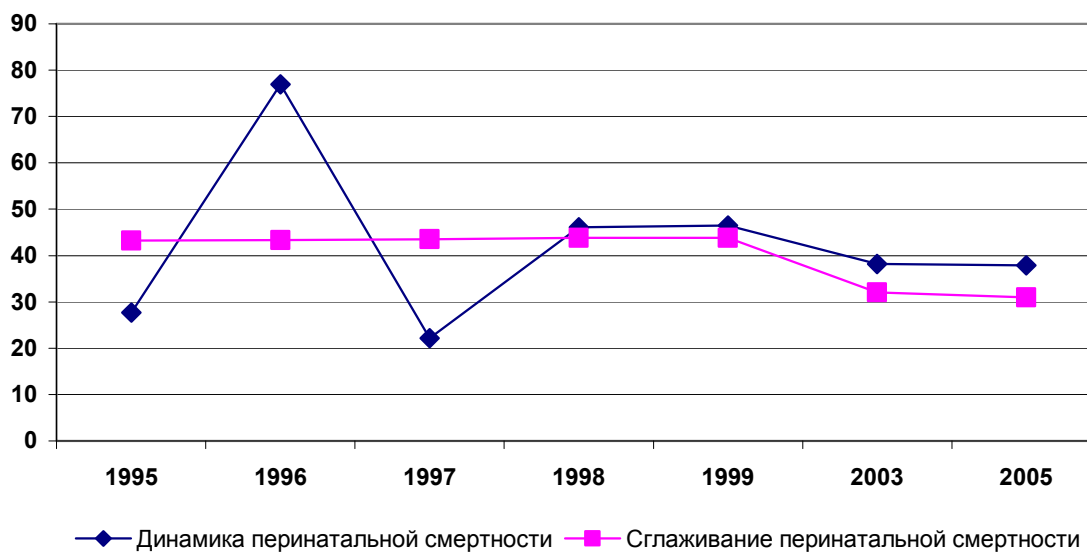


Рис. 2.5. Динамика и тренд перинатальной смертности по результатам работы «Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным» на базе УЗ «1-я ГКБ» г. Минск

Таким образом, показатель перинатальной смертности новорожденных, рожденных матерями с нарушениями углеводного обмена, на протяжении 10 лет остается стабильным с тенденцией к неуклонному сглаживанию. К снижению перинатальных потерь привела совместная работа высококвалифицированных специалистов «Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным» на базе УЗ «1-я ГКБ» г. Минска, использование достижений эндокринологической, акушерско-гинекологической службы и неонатальной педиатрии в Республике Беларусь, а также непосредственная заинтересованность самой женщины и ее обучение в «Школе сахарного диабета».

**Материнская смертность.** Неадекватная компенсация углеводного обмена во время беременности приводит к тяжелым последствиям в период гестации, вызывая осложнения, угрожающие жизни женщины и плода (ребенка). Материнская смертность — один из основных критериев оценки качества и уровня организации работы родовспомогательных учреждений, эффективности внедрения научных достижений в практическое здравоохранение [5, 7–9, 11, 23–24]. С 1997 г. в «Республиканском центре по оказанию эндокринологической помощи беременным» (УЗ «1-я ГКБ», г. Минск) не было случаев материнской смертности при нарушениях углеводного обмена. Данная ситуация свидетельствует о накопленном опыте работы с патологией, о высокой квалификации медицинских специалистов центра и адекватной консультативной помощи сотрудников кафедр УО «Белорусский государственный медицинский университет» — акушерства и гинекологии (зав. кафедрой профессор Л. Ф. Можейко) и раздела эндокринологии при 1-й кафедре внутренних болезней (зав. кафедрой профессор А. Э. Макаревич).

**Особенности родоразрешения.** В первые 3 года работы комплексного подразделения «Сахарный диабет и беременность» (1995–1997 гг.) плановое родоразрешение при доношенной беременности было проведено у 76 (42,7 %) пациен-



ток, у остальных 101 (57,3 %) — преждевременное (досрочное) родоразрешение, из них у 78 человек (78,2 %) — путем кесарева сечения. Согласно результатам анализа работы комплексного подразделения «Сахарный диабет и беременность», в 2005 г. досрочные роды по медицинским показаниям проведены у 58,3 % женщин, из них до 36 недель — у 16,4 % больных; в 36–37 недель — у 41,9 % пациенток. Число родоразрешений путем кесарева сечения уменьшилось на 24,5 % (93,9 % в 1995 г.; 69,4 % в 2005 г.), по экстренным показаниям — на 21,8 % (57,7 % в 1995 г.; 35,9 % в 2005 г.). Своевременные роды приняты у 41,7 % беременных женщин.

При различных нарушениях углеводного обмена отмечен неблагоприятный преморбидный фон с высокой частотой экстрагенитальной патологии, что обуславливает осложненное течение послеродового периода. Результаты исследований, проведенных С. А. Павлюковой (2007), свидетельствуют, что наличие патологии углеводного обмена у беременных, родоразрешение которым проводилось с помощью кесарева сечения, оказывает существенное влияние на клиническое течение послеродового периода, способствуя увеличению частоты послеоперационных осложнений — 41,2 % при СД 1 тип ( $\chi^2 = 5,6$ ;  $p = 0,02$ ) и 33,1 % при ГСД ( $\chi^2 = 9,37$ ;  $p < 0,01$ ). Автором выделены факторы риска развития послеоперационных осложнений, к которым отнесены: ранний репродуктивный возраст, хронический пиелонефрит, патология щитовидной железы; во время беременности — генитальная инфекция, острый или обострение хронического пиелонефрита, анемия беременных; экстренное родоразрешение, макросомия; анемия в послеоперационный период. При ГСД дополнительным фактором явилось многоводие, при СД 1 тип — диабетическая нефропатия [25, 26].

Полученные результаты работы «Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным» (УЗ «1-я ГКБ», г. Минск) позволили пересмотреть тактику родов с пролонгированием гестации до 38–40 недель с учетом акушерского и эндокринологического статуса и выбора оптимального способа родоразрешения. Из методов пренатальной диагностики плода использовалось комплексное клиничко-лабораторное обследование. Прегравидарная подготовка женщин с прегестационным СД (пГСД) позволила уменьшить число патологических исходов, осложнений беременности (тяжелые гестозы, гидроамнион, поздние осложнения СД). Отмечено снижение числа невынашиваний беременности, врожденных аномалий, неонатальных осложнений и родовых травм [2, 10, 11]. У 56,2 % женщин с СД при родоразрешении масса тела новорожденных превышала 3500 г, у 22,4 % — 4000 г (в 2 раза чаще, чем в общей популяции), у 21,4 % колебалась от 2500 до 3500 граммов, несмотря на досрочное родоразрешение, то есть не соответствовала сроку гестации [11].

#### **2.4. Оценка качества жизни беременных женщин с гестационным сахарным диабетом**

Устав ВОЗ характеризует здоровье как состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только как отсутствие болезней и физических недостатков. Соответственно, целью врачебной деятельности

является сохранение или восстановление здоровья человека не только в физическом, но и в психическом, и социальном аспекте [27]. В настоящее время введено понятие «качество жизни», которое определяется, как способность индивидуума функционировать в обществе соответственно своему положению и получать удовлетворение от жизни [28]. Понятие «качество жизни» включает ряд компонентов: экономические, психосоциальные, технологические, а также медицинские (ограничение функциональных способностей, наступающее в результате заболевания; влияние лечения и самого заболевания на повседневную жизнедеятельность больного). Основными направлениями использования показателей качества жизни в настоящее время являются оценка степени тяжести состояния больного, выбор дополнительного критерия при назначении терапии, оценка эффективности профилактических мероприятий [29]. Оценка показателей качества жизни базируется на субъективных ощущениях беременной женщины. Основным методом оценки качества жизни является анкетирование: женщине предлагается заполнить специально разработанный опросник, далее проводится анализ его отдельных частей по специальным шкалам. Такой подход позволил оценить восприятие беременной своего здоровья, точку зрения на функциональные возможности, мнение о степени общего благополучия. Из показателей качества жизни нами проведена оценка физической мобильности, эмоционального состояния, сексуальной функции, социального статуса, познавательной функции, экономического состояния [29]; кроме того, рассчитывался интегральный показатель качества жизни в процентах.

Нами проведена оценка качества жизни 34 беременных женщин с ГСД в возрасте  $24,5 \pm 5,5$  лет со сроком гестации 24–37 недель и 30 женщин с физиологически протекающей беременностью (без ГСД) в возрасте  $26,5 \pm 6,5$  лет с тем же сроком беременности. Информация собиралась с помощью самостоятельного заполнения опросника NAIF (New Assessment and Information Form to Measure Quality of Life — P. Y. Hugenholtz, R. A. M. Erdman, 1995). При ответе на вопросы женщина выражала степень согласия с предлагаемыми утверждениями, выставляя пометку по аналоговой шкале от 1 до 7, где 1 — «да, очень», 7 — «совсем нет». Существует оценка качества жизни в следующей трактовке: у человека, довольного всеми аспектами своей жизни, интегральный показатель качества жизни равен 100 % или близок к этому уровню, незначительным является снижение качества жизни до 75 %, умеренным — до 50 %, значительным — до 25 %, резко выраженным — менее 25 %.

В результате проведенных исследований у женщин с ГСД отмечалось незначительное снижение показателя экономического состояния (82,4 %); умеренное снижение показателей физической мобильности (64,7 %), эмоционального состояния (67,5 %), сексуальной функции (64,7 %), социального статуса (55,9 %) и познавательной функции (73,5 %). Интегральный показатель качества жизни также был умеренно снижен до 64,7 % (табл. 2.4).

При физиологически протекающей беременности выявлено незначительное снижение показателей эмоционального (76,7 %) и экономического (80,0 %) состояния; умеренное снижение показателей физической мобильности (66,7 %), сексуальной функции (66,7 %), социального статуса (63,3 %), познавательной

функции (73,3 %), отмечено умеренное снижение интегрального показателя качества жизни до 70,0 % (рис. 2.6).

Таблица 2.4

**Показатели качества жизни беременных женщин с гестационным сахарным диабетом и физиологически протекающей беременностью**

Показатель	Беременные женщины			
	с ГСД (n = 34)		без ГСД (n = 30)	
	абс.	(%)	абс.	(%)
Физическая мобильность	22	64,7	20	66,7
Эмоциональное состояние	23	67,5	23	76,7
Сексуальная функция	22	64,7	20	66,7
Социальный статус	19	55,9	19	63,3
Познавательная функция	25	73,5	22	73,3
Экономическое состояние	28	82,4	24	80,0
Интегральный показатель качества жизни	22	64,7	21	70,0



Рис. 2.6. Качество жизни беременных женщин с физиологически протекающей беременностью

При сравнении аналогичных показателей женщин с ГСД и физиологически протекающей беременностью выявлено, что имеются определенные отличия: практически по всем показателям отмечено небольшое снижение показателя качества жизни у женщин с ГСД по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью (рис. 2.7).



*Рис. 2.7. Качество жизни беременных женщин с гестационным сахарным диабетом и с физиологически протекающей беременностью*

Наибольшие отличия у женщин с ГСД определены в снижении эмоционального состояния, социального статуса, физической мобильности и интегрального показателя качества жизни ( $p = 0,12$ ).

Таким образом, нами было отмечено снижение качества жизни по всем параметрам у женщин во время беременности, однако при ГСД выявлено более выраженное снижение качества жизни по всем параметрам по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью. Наибольшее снижение при ГСД наблюдалось по шкалам социального статуса (55,9 %), физической мобильности (64,7 %), сексуальной функции (64,7 %) и интегрального показателя качества жизни (64,7 %). Наименьшее снижение качества жизни у всех беременных женщин в таких показателях как экономическое состояние и познавательная функция.

## **2.5. Порядок оказания специализированной помощи беременным женщинам на современном этапе**

С 2005 г. в Республике Беларусь медицинская помощь беременным женщинам с эндокринной патологией, оказывается, по многоуровневому принципу. Наблюдение за беременными женщинами выполняется на районном и областном уровнях согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 66 от 05 февраля 2007 г. «Клинические протоколы динамического наблюдения при физиологически протекающей беременности, ведения физиологических родов, диагностики и лечения болезней беременных, рожениц, родильниц, гинекологических болезней». Пациенткам с тяжелой эндокринной патологией оказывается помощь на республиканском уровне в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (г. Минск) согласно приказам Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 394 от 05.07.2005 г. «Об утверждении Положения о порядке направления на обследование и лечение в Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» и № 755 от 06.10.2006 г. «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.02.2005 г. № 154-А «Об организации оказания медицинской помощи женщинам во время беременности, родов и после родов на период реконструкции здания родильного дома Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» [4, 30].

Учитывая опыт работы специалистов УЗ «1-я ГКБ» г. Минска по ведению беременных с эндокринной и сердечно-сосудистой патологией, Комитет по здравоохранению Мингорисполкома издал приказ № 617 от 07.12.2006 г. «О создании городского центра «Экстрагенитальная патология и беременность» (далее — Центр, УЗ «4-я женская консультация» на базе УЗ «1-я ГКБ», г. Минск). Цель создания Центра заключается в обеспечении системного подхода в подготовке к беременности группы резерва родов с экстрагенитальной патологией; в специализированном наблюдении во время беременности, в родах, послеродовой период; в снижении материнских фетоинфантильных потерь и заболеваемости новорожденных [31]. Установлен порядок отбора и направления в Центр,

а именно: всем здоровым беременным женщинам в сроке гестации 26–28 недель по месту наблюдения проводить пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с 75 граммами глюкозы [30]. При выявлении патологии беременных направляют в городской Центр на консультацию эндокринолога и для решения вопроса о последующем наблюдении в данном учреждении; при наличии показаний со стороны эндокринной системы беременная женщина переводится в Центр для наблюдения; наблюдение и родоразрешение беременных с ГСД класса  $A_0$ ,  $A_1$  осуществляется в учреждениях здравоохранения по месту жительства; наблюдение и обследование беременных с эндокринной патологией осуществляется на базе Центра акушером-гинекологом специализированного приема и эндокринологом; для обследования и подготовки к беременности женщины с эндокринной патологией направляются эндокринологом Центра в отделение эндокринологии УЗ «1-я ГКБ» г. Минска или учреждения здравоохранения по месту жительства; при наличии противопоказаний для пролонгирования беременности решение о прерывании беременности принимается консилиумом, после чего проводится в гинекологических отделениях Центра. Определены показания для направления в городской центр «Экстрагенитальная патология и беременность» (УЗ «1-я ГКБ» г. Минск), которые включают следующие заболевания эндокринной системы: СД 1 тип, СД 2 тип, ГСД класс  $A_2$ – $B_{1-2}$ ; патологии щитовидной железы, сопровождающиеся нарушением функции (в том числе состояние после оперативного лечения карцином щитовидной железы); патологии гипоталамо-гипофизарной системы (пролактинома, несахарный диабет, болезнь Иценко–Кушинга и другие заболевания гипофиза); патологии надпочечников (первичный гипокортицизм, врожденная гиперплазия коры надпочечников, феохромоцитомы, альдостеромы, состояние после хирургического лечения опухоли надпочечников); метаболический синдром (МС) с компонентами, ухудшающими течение беременности и отрицательно действующими на организм плода.

Таким образом, в Республике Беларусь существует многоуровневая система оказания специализированной эндокринологической и акушерско-гинекологической помощи беременным женщинам с заболеваниями эндокринной системы, а также новорожденным и детям, рожденным матерями с эндокринопатиями.

## Литература

1. Приказ Исполкома Минского Городского Совета Народных Депутатов Управления здравоохранения от 17.10.1994 г. № 265 «О создании городского центра «Эндокринная патология и беременность».
2. Герасимович, Г. И. Клинические особенности беременности при сахарном диабете / Г. И. Герасимович, О. М. Овсянкина // Медицинские новости. 1997. № 7. С. 32–39.
3. *Диабет* и беременность. Организация специализированной помощи в Республике Беларусь / З. В. Забаровская [и др.] // Реформы здравоохранения Беларуси в XXI века : материалы IV съезда социал-гигиенистов и организаторов здравоохранения Республики Беларусь, Минск, 30 ноября – 1 декабря 2000 г. Минск, 2000. С. 235–236.
4. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 октября 2000 г. № 257 «О республиканском уровне оказания медицинской помощи».
5. *Гестационный сахарный диабет* / А. С. Аметов [и др.] // Международная программа «Диабет». Ярославль, 1995. 30 с.
6. Дедов, И. И. Фертильность женщин с инсулинзависимым сахарным диабетом / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, А. А. Бердыклычева // Проблемы эндокринологии. 1995. № 2. Т. 41. С. 8–11.
7. Шехтман, М. М. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных / М. М. Шехтман, Т. М. Варламова, Г. М. Бурдули. М. : Триада-Х, 2001. 128 с.
8. *Diabetes in pregnancy and cesarean delivery* / К. Е. Remsberg [et al.] // *Diabetes Care*. 1999. Vol. № 9. P. 1561–1567.
9. *Rossen, B. M. Glycemic control in the diabetic pregnancy : Is tighter always better?* / В. М. Rossen, М. Miodovnic // *J. Maternal-Fetal Med.* 2000. Vol. 9. № 1. P. 29–34.
10. *Методические особенности ведения беременных женщин больных сахарным диабетом* / Г. И. Герасимович [и др.] // Актуальные вопросы эндокринологии : материалы юбил. конф., посвящ. 60-летию эндокринол. службы Республики Беларусь, Минск, 1999 г. Минск, 1999. С. 34.
11. *Опыт работы Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным с сахарным диабетом* / З. В. Забаровская [и др.] // *Здравоохранение*. 2004. № 7. С. 3–5.
12. *Скрининг и мониторинг гестационного сахарного диабета* / З. В. Забаровская [и др.] // *Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний : сб. инструктив.-метод. док. (офиц. изд). 5-й вып.* Минск : ГУ РНМБ, 2005. Т. 1–7, Т. 5. Нефрология. Эндокринология медицинская. Клиническая аллергология. Урология. Педиатрия. Акушерство и гинекология. Оториноларингология. Стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Офтальмология. С. 68–77.
13. Дуда, И. В. *Клиническое акушерство : учеб. пособие* / И. В. Дуда, В. И. Дуда. Минск : Выш. шк., 1997. 604 с.
14. *Лавин, Н. Эндокринология : пер. с англ.* / Н. Лавин ; под ред. Н. Лавина. М. : Практика, 1999. 1128 с.
15. *Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Technical Review)* / М. J. Franz [et al.] // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. P. 148–198.
16. *Langer, O. Management of gestational diabetes mellitus* / О. Langer, М. Hod // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 1996. Vol. 23. P. 137–159.
17. *Кобозева, Н. В. Перинатальная эндокринология* / Н. В. Кобозева, В. И. Гурина. М., 1989. 245 с.
18. *Репродуктивные потери (клинические и медико-социальные аспекты)* / В. Н. Серов [и др.]. М. : Триада-Х, 1997. 188 с.
19. *Милованов, А. П. Патология системы мать–плацента–плод* / А. П. Милованов. М. : Медицина, 1999. 447 с.
20. *Нисвандер, К. Р. Акушерство : справочник Калифорнийского университета* / К. Р. Нисвандер, А. Т. Эванс ; пер. с англ. М. : Практика, 1999. 704 с.

21. *Йена, С. С. К.* Репродуктивная эндокринология : в 2 т. / С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе ; пер. с англ. ; под общ. ред. С. С. К. Йена. М. : Медицина, 1998. Т. 2. 432 с.
22. *American Diabetes Association.* Gestational diabetes mellitus // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. № 1. P. 77–79.
23. *American Diabetes Association.* Gestational Diabetes Mellitus // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. P. 88–90.
24. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.* Report of a WHO Consultation. WHO. Geneva, 1999.
25. *Павлюкова, С. А.* Течение раннего послеоперационного периода у родильниц с нарушениями углеводного обмена / С. А. Павлюкова // *Медицинская панорама.* 2007. № 5. С. 27–31.
26. *Павлюкова, С. А.* Особенности течения послеоперационного периода у родильниц с нарушениями углеводного обмена / С. А. Павлюкова // *Медицинский журнал.* 2007. № 4. С. 86–88.
27. *Померанцев, В. П.* Диагноз, лечение и качество жизни / В. П. Померанцев // *Клиническая медицина.* 1989. № 9. С. 3–8.
28. *Williams, G. H.* Quality of life and its impact on hypertensive patients / G. H. Williams // *Amer. J. Med.* 1987. P. 82–99.
29. *Пушкарев, А. Л.* Методика оценки качества жизни больных и инвалидов / А. Л. Пушкарев, Н. Г. Аринчина // *Методические рекомендации БНИИЭТИН.* Минск, 2000. 23 с.
30. *Приказ* Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.02.2007 г. № 66 «Клинические протоколы динамического наблюдения при физиологически протекающей беременности, ведения физиологических родов, диагностики и лечения болезней беременных, рожениц, родильниц, гинекологических болезней».
31. *Приказ* Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2005 г. № 394 «Об утверждении Положения о порядке направления на обследование и лечение в Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»».
32. *Приказ* Комитета по здравоохранению Мингорисполкома от 07.12.2006 г. № 617 «О создании городского центра «Экстрагенитальная патология и беременность»».

## Глава 3

### Роль «Школы сахарного диабета» в обучении беременных женщин

В настоящее время с внедрением в лечение СД новых технологий ранняя диагностика поздних (хронических) осложнений диабета, их своевременная коррекция позволила женщине иметь и планировать беременность. Однако для обеспечения качества жизни пациенток с СД необходимо комплексное лечение и высокая мотивация обучения для осуществления возможности самостоятельно управлять заболеванием [1–6].

#### 3.1. Стратегия обучения

В начале XX века выдающиеся клиницисты Е. Р. Joslin (Бостон, США), К. Stolte (Германия), В. Loyrens (Великобритания) указывали на необходимость контролировать течение СД в домашних условиях. В 1972 г. публикация L. Miller (N. Engl. J. Med.) официально утвердила необходимость обучения пациентов с СД [7–8]. В дальнейшем многоцентровые исследования по изучению влияния компенсации углеводного обмена и других клинико-метаболических параметров на развитие и прогрессирование поздних осложнений (DCCT, 1993; UKPDS, 1998) доказали важность процесса обучения для достижения клинико-метаболической компенсации заболевания [9–11].

##### 3.1.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ОБУЧЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Под термином «обучение» подразумевают процесс, приводящий к относительно стойким переменам в образе мышления, сфере чувств и действиях учащегося. Этот процесс приводит к изменениям в поведении обучающегося; знания относительно устойчивы, формируются постепенно и являются адаптивными и избирательными, в то же время обучение — это результат практики, повторений, опыта и не поддается прямому наблюдению [8]. Конечными целями обучения является поддержание допустимых параметров нормогликемии, предупреждение развития и прогрессирования поздних осложнений СД, приводящих к ранней инвалидизации, и в первую очередь — адаптация пациентов к полноценной и активной жизни в обществе [2, 11–13].

Основой обучения являются специально разработанные программы для определенного контингента пациентов. Занятия могут проводиться индивидуально или в группах, в амбулаторных или стационарных условиях (табл. 3.1).

В медицинской практике внимания заслуживает групповое обучение в связи с тем, что создается благоприятная атмосфера, помогающая больному воспринимать свое заболевание без гиперболизации ситуации, в то же время не допускает чувства одиночества. При выраженных осложнениях СД, тяжелых соматических заболеваниях проводится индивидуальное обучение человека с диабетом [8, 14]. Важным этапом обучения больных с различными типами нарушения углеводного обмена является усвоение знаний о компенсации течения заболевания и принципах самоконтроля, так как контроль в домашних условиях способствует



достоверному снижению долговременных финансовых затрат, сохранению трудоспособности и качества жизни пациента [12, 14].

Таблица 3.1

**Преимущества и недостатки группового и индивидуального обучения**  
(A. Lacroix, J. Ph. Assal, 2000) [14]

Преимущества	Недостатки
<i>Индивидуальное обучение</i>	
Персонализация Привилегированное отношение Возможность определить специфические нужды пациента Учет индивидуального «ритма» больного Личный контакт Более высокий уровень знаний Возможность подробного обсуждения персонального опыта пациента	Отсутствие сравнения с другими пациентами Отсутствие групповой динамики Риск недостаточной структуризации инструкций Большие временные затраты Риск слишком сильного влияния на пациента Риск несовместимости с трудным больным Усталость из-за повторения
<i>Групповое обучение</i>	
Обмен опытом между пациентами Соревнование, взаимодействие Приподнятое настроение Сопоставление мнений Экономия времени Стимулирование учебного процесса Обучение, основанное на использовании «проблемных ситуаций»	Риск авторитарного (вертикального) инструктирования Трудности привлечения пациентов к активному участию Гетерогенность группы Затруднение пациентов в самовыражении Фиксированное время занятий Трудности в предоставлении каждому равного времени Трудности в управлении группой

Таким образом, базой для обучения больного СД является получение или восполнение недостатка знаний о заболевании, а также основанное на знаниях врача умение управлять лечением диабета с обязательным контролем клинико-метаболических параметров в домашних условиях. Самоконтроль подразумевает умение больного с нарушениями углеводного обмена интерпретировать полученные результаты и корректировать медикаментозную терапию.

### 3.1.2. ОСОБЕННОСТИ ОБУЧЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Для адаптации пациентов с СД в повседневную жизнь разработана и внедрена в Республике Беларусь система обучения самоконтролю, тактика рационального питания и медикаментозной коррекции в зависимости от критериев компенсации диабета. Приоритет в разработке системы обучения в республике принадлежит заслуженному деятелю науки Республике Беларусь, профессору, доктору медицинских наук Е. А. Холодовой. С 1986 г. на кафедре эндокринологии Белорусского государственного института усовершенствования врачей (БелГИУВ) начата разработка первых программ по обучению в «Школах сахарного диабета», которые позволили проводить занятия с пациентами. В последующем были созданы обучающие циклы для медицинских сестер с целью работы в «Школах сахарного диабета» [15]. На основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 197 от 30.08.1994 г. «О создании школ

диабета» была развернута сеть обучения во всех регионах республики. С 2000 г. обучение проводится на основании «Методических рекомендаций для преподавателей школ сахарного диабета», разработанных коллективом сотрудников государственного учреждения «Научно-исследовательский клинический институт радиационной медицины и эндокринологии» [16].

### 3.1.3. ОБУЧЕНИЕ ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Эффективность программ терапевтического обучения женщин с прегестационным СД доказано во многих исследованиях [17–21]. В Российской Федерации сотрудниками «Эндокринологического научного центра РАМН» (Москва) на основе рекомендаций ВОЗ разработаны методики обучения больных СД [1, 5, 17, 18, 22]. На основании исследований Н. Ю. Арбатской (2004) разработана и внедрена в практику здравоохранения программа обучения и наблюдения беременных женщин с СД 1 типа на основе структурированных программ [19]. Программа состоит из 2 последовательных этапов: клинико-информационного и практического. На первом этапе основное внимание уделяется представлению пациенткам медицинских знаний, необходимых для ознакомления с физиологическими изменениями, происходящими во время беременности. Акцентируется внимание на особенностях метаболизма при беременности, осложненной СД 1 типа. Второй этап посвящен обсуждению плана ведения «Дневника самоконтроля», лабораторных и инструментальных исследований во время беременности, психологических и соматических проблем, возникающих в этот период жизни женщины, а также способов их практического преодоления. В основу программы положены следующие принципы: образовательный характер; акцент на активное участие пациенток; наглядность и доступность информации; ориентация на личность пациентки. В исследование Н. Ю. Арбатской были включены 270 женщин с прегестационным СД типа 1. Эффективность программы обучения и наблюдения оценивалась по следующим показателям: достижение и поддержание целевых показателей самоконтроля (табл. 3.2); течение и исходы беременности.

Таблица 3.2

**Параметры самоконтроля, рекомендуемые для беременных с сахарным диабетом 1 типа [23]**

Параметр	Норма	Частота контроля
Гликемия, мМ/л	Цельная капиллярная кровь (венозная плазма)	Ежедневно
натощак	4,0–5,2 (4,4–5,9)*	Ежедневно
перед едой	4,0–5,8 (4,4–6,1)*	Ежедневно
через 1 час после еды	Менее 7,8 (8,6)*	Ежедневно
через 2 часа после еды	Менее 6,7 (7,5)*	Ежедневно
перед сном	5,5–5,8 (6,1–6,4)*	Ежедневно
в 3 часа ночи	5,0–5,5 (5,5–6,1)*	Ежедневно
Кетоновые тела	Нет	Ежедневно
Микроальбуминурия, мг/сут	Менее 30	1 раз в 2 недели
Протеинурия	Нет	1 раз в 2 недели
Артериальное давление, мм рт. ст.	До 130/85	Ежедневно 2–3 раза
Масса, кг	Индивидуально	Еженедельно

Параметр	Норма	Частота контроля
Шевеление плода	Более 10 за 1 час	Ежедневно с 32-й недели
Количество хлебных единиц	Индивидуальный расчет	
Диурез	По показаниям	
Эпизоды гипогликемии	Отсутствие	

\* Рекомендации American Diabetes Association (2000) [24, 25]

На основании литературных данных и собственных исследований Н. Ю. Арбатской (2004) разработан протокол амбулаторного наблюдения за течением беременности у женщин с сахарным диабетом (табл. 3.3) [23].

Таблица 3.3

**Протокол амбулаторного наблюдения беременной с сахарным диабетом 1 типа**

Метод	Периодичность
Общий анализ крови	Еженедельно
Креатинин сыворотки	1 раз в 4 недели
Биохимический анализ крови	Каждый триместр
Микроальбуминурия/протеинурия	Каждый триместр, по показаниям — чаще
HbA <sub>1c</sub>	Каждые 4–6 недель (цель — на 20 % меньше верхней границы нормы)
Фруктозамин	Исходно и через 2 недели после изменения схемы инсулинотерапии
α-фетопротеин	16-я неделя беременности
ТТГ, св.Т4, АТ к ТПО	При первом визите, затем по показаниям
Офтальмоскопия	Каждый триместр, после родов (при необходимости более частое наблюдение офтальмолога и проведение лазерной коагуляции сетчатки по расширенным показаниям)
УЗИ	
– 1 визит	Установление беременности
– 16–20 недель	Выявление больших пороков развития
– 22–24 недели	Эхокардиография плода
– с 28-й недели	Каждые 2 недели — динамика развития плода, доплерометрия, оценка фетоплацентарного комплекса
Кардиотокография	С 35-й недели — еженедельно (при необходимости чаще)

В этой работе к исходам беременности относили: прерывание беременности по медицинским показаниям (декомпенсация СД и нестабильность его поздних осложнений, выявление ВПР плода); самопроизвольный аборт; «замершая» беременность; прерывание беременности по жизненным показаниям — тяжелый поздний гестоз; преждевременные роды (до 37-й недели беременности) через естественные родовые пути или путем кесарева сечения; срочные роды через естественные родовые пути или путем кесарева сечения; антенатальная гибель плода (внутриутробная гибель плода после 28-й недели беременности и до начала родовой деятельности); интранатальная гибель плода (внутриутробная гибель плода в первом или во втором периоде родов); постнатальная гибель (смерть новорожденного от момента рождения и в первые 7 суток жизни); врожденные пороки развития плода [23, 26].

На основании исследования Н. Ю. Арбатской (2004) были сделаны следующие выводы:

– существующая система обучения в школах больных СД по планированию беременности не эффективна, так как в 80 % случаев не обеспечивает компенсацию углеводного обмена в период органогенеза (уровень  $HbA_{1c}$  в первом триместре беременности  $8,2 \pm 1,5$  %);

– разработанные программы обучения и наблюдения и дневник самоконтроля беременных с СД 1 типа позволяют обеспечить стабильную компенсацию СД на протяжении всей гестации;

– применение программы обучения и наблюдения беременных с СД 1 типа позволяет снизить количество экстренных, связанных с декомпенсацией СД, и плановых, связанных с коррекцией инсулинотерапии, госпитализаций (с 18,8 до 1,6 % и с 81,3 до 6,5 % соответственно);

– внедрение программы на этапе планирования беременности обеспечивает компенсацию СД в период органогенеза и на протяжении всей гестации, а также достоверно снижает частоту осложнений у матери и плода [23, 26–27].

В Республике Беларусь существовали проблемы в системе обучения беременных с различными нарушениями углеводного обмена. Для улучшения качества оказания эндокринологической помощи беременным женщинам в 1995 г. в состав комплексного отдела «Сахарный диабет и беременность» вошла «Школа сахарного диабета» (эндокринологическое отделение, УЗ «1 ГКБ», г. Минск) [28], в дальнейшем с целью более активного и доступного обучения беременных занятия проводились в «Республиканском центре по оказанию эндокринологической помощи беременным» (отделение патологии беременных, УЗ «1 ГКБ», г. Минск) по специально разработанной программе [29, 30]. Все беременные женщины с СД (463 пациентов) прошли обучение в «Школе сахарного диабета» (УЗ «1 ГКБ», г. Минск), из них 93,5 % (433 человек) проходили ранее обучение в «Школах диабета» в различных регионах Республики Беларусь. Самоконтроль уровня гликемии 1 раз в сутки выполняла 131 (28,4 %) пациентка, 3–4 раза в сутки — 155 (33,6 %) женщин, 6–8 раз в сутки — 59 (12,4 %) человек. Не имели средств самоконтроля — 118 (25,6 %) беременных женщин, из них 26 (22 %) имели СД 2 типа. Из 829 беременных женщин с ГСД 57,3 % (475 человек) прошли обучение в амбулаторных условиях на базе УЗ «4-я женская консультация» («Республиканский центр по оказанию эндокринологической помощи беременным», УЗ «1 ГКБ», г. Минск).

Повторное обучение с целью коррекции знаний у женщин с ГСД и прегестационным СД проводилось при каждой госпитализации в отделение патологии беременных (УЗ «1 ГКБ», г. Минск). Дополнительные, индивидуальные занятия проводились с 962 (74,5 %) женщинами, учитывая отсутствие необходимых знаний по контролю за течением настоящей беременности.

Таким образом, проведенные исследования показали, что система обучения пациенток при нарушениях углеводного обмена требует получения дополнительной информации в разные периоды жизни женщин, особенно при планировании беременности, а также при гестации. Данная ситуация послужила поводом для разработки новой программы обучения пациенток с различными нарушениями углеводного обмена.

### **3.2. Программа занятий в «Школе сахарного диабета» для беременных женщин с различными нарушениями углеводного обмена**

С целью мотивации пациенток фертильного возраста на планирование беременности и выработки стратегии строгой компенсации нарушений углеводного обмена и других метаболических параметров в период беременности нами разработана специализированная программа обучения в «Школе сахарного диабета», которая включает 7 тематических занятий, из них по 2 занятия для беременных с СД 1 типа и СД 2 типа и 3 занятия — для женщин с ГСД [18].

Представляем разработанную нами схему проведения занятий.

#### **3.2.1. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ.**

##### **ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СД 1 ТИПА (ИЗСД по МКБ-10)**

Цель занятия:

- обеспечить необходимой информацией о влиянии нарушений углеводного обмена на возникновение беременности;
- подчеркнуть важность самоконтроля на этапе планирования беременности;
- коррекция метаболических изменений при планировании беременности;
- методы контрацепции у больных СД 1 типа.

Наглядные пособия:

- плакаты, рисунки, слайды;
- таблицы, буклеты;
- буклеты по средствам контрацепции;
- учебная доска.

Учебные цели. *Пациентка должна знать:*

- как правильно планировать беременность при СД 1 типа;
- основные средства и методы контрацепции;
- особенности самоконтроля при планировании беременности;
- режимы инсулинотерапии;
- о необходимости консультации специалистами во время планирования беременности;
- противопоказания для возникновения беременности при СД 1 типа;
- о необходимости генетического консультирования.

*Пациентка должна уметь:*

- правильно оценить степень риска беременности для своего здоровья при планировании;
- выбрать безопасное средство контрацепции;
- при планировании беременности ежедневно самостоятельно контролировать уровень гликемии, ацетона и глюкозурии, а также артериального давления; следить за динамикой массы тела, правильно оценивать результаты и принимать адекватные решения;
- контролировать микроальбуминурия (белок) в моче 1 раз в неделю;
- корригировать дозу инсулина на этапе планирования беременности;
- вести дневник самоконтроля.

План занятия. *Тезисный план лекции (с элементами диалога):*

- обоснование необходимости подготовки женщин с СД 1 типа к беременности. Важность планирования беременности. Средства и методы контрацепции. Относительные и абсолютные противопоказания к возникновению беременности при СД 1 типа;
- влияние СД 1 типа на состояние здоровья женщины и течение беременности, риск для пациентки;
- влияние СД 1 типа на развитие плода: риск для плода на фоне декомпенсации;
- обоснование необходимости строго поддерживать нормогликемию и уровень артериального давления в течение всего срока беременности для нормального течения гестации и предупреждения поздних осложнений диабета;
- изложение особенностей инсулинотерапии в первом триместре беременности;
- актуальные проблемы беременных с СД 1 типа: ранние гестозы, повышение артериального давления, высокий уровень гликемии натощак и в течение суток; пути их решения;
- первые симптомы нарушения течения беременности, при появлении которых необходимо обратиться к врачу (отеки конечностей, лица; рвота, повышение артериального давления; появление белка в моче);
- особенности рационального питания при СД 1 типа;
- расчет индекса массы тела, особенности контроля за прибавкой массы тела во время беременности.

*Содержание практического занятия:*

- дискуссия, обсуждение случаев из личного опыта пациенток;
- отработка навыков доврачебной помощи при планировании беременности в случае возникновения рвоты беременных, повышения уровня артериального давления, гипертермии;
- индивидуальные рекомендации женщинам, планирующим беременность, с учетом состояния их здоровья и особенностей течения СД;
- письменные ответы пациентов на контрольные вопросы по теме занятия.

*Контрольные вопросы для оценки уровня знаний пациенток по теме занятия:*

- Можно ли женщине с СД 1 типа иметь ребенка; если нет, то по какой причине?
- Каким образом беременность, роды, грудное вскармливание могут повлиять на течение СД 1 типа?
- Как изменяется потребность в инсулине при планировании беременности?
- Режимы инсулинотерапии при СД 1 типа.
- Основные симптомы, указывающие на осложнение беременности, при которых необходимо немедленно обратиться к врачу;
- Как часто необходимо проходить осмотры с целью контроля течения диабета при планировании беременности?
- Возможное количество родов при СД 1 типа.
- Методы и средства контрацепции.

– Расчет хлебных единиц (ХЕ) и их распределение в течение суток при планировании беременности. Гликемический индекс. Продукты, которые можно употреблять женщине.

– Какие витамины или витаминно-микроэлементные комплексы и другие лекарственные средства необходимо принимать на этапе планирования беременности?

### **3.2.2. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА (ИНСД по МКБ-10). ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ. КОНТРАЦЕПЦИЯ**

Цель занятия:

- обеспечить необходимой информацией о влиянии нарушений углеводного обмена на возникновение беременности;
- подчеркнуть важность самоконтроля на этапе планирования беременности;
- коррекция метаболических изменений при планировании беременности;
- лечение СД 2 типа, необходимость инсулинотерапии в период гестации;
- методы контрацепции у женщин с СД 2 типа.

Наглядные пособия:

- плакаты, рисунки, слайды;
- таблицы;
- буклеты по лекарственным средствам инсулина и препаратам контрацепции;
- учебная доска.

Учебные цели. *Пациентка должна знать:*

- как правильно планировать беременность при СД 2 типа;
- основные средства и методы контрацепции при СД 2 типа;
- особенности самоконтроля на этапе планирования беременности;
- о необходимости консультации специалистов на этапе планирования беременности;
- противопоказания для возникновения беременности при СД 2 типа;
- о необходимости генетического консультирования.

*Пациентка должна уметь:*

- правильно оценить степень риска беременности для своего здоровья на этапе планирования;
- выбрать безопасное средство контрацепции;
- при планировании беременности ежедневно самостоятельно контролировать уровень гликемии, ацетона, глюкозурию и артериальное давление; следить за динамикой массы тела, правильно оценивать полученные результаты и принимать адекватные решения;
- контролировать микроальбуминурию (белок) в моче 1 раз в неделю;
- вести дневник самоконтроля.

План занятия. *Тезисный план лекции (с элементами диалога):*

- обоснование необходимости подготовки женщин с СД 2 типа к беременности. Важность планирования беременности. Средства и методы контрацепции. Относительные и абсолютные противопоказания к возникновению беременности при СД 2 типа;

- влияние СД 2 типа на состояние здоровья беременной и течение гестации, риск для женщины;
  - влияние СД 2 типа матери на развитие плода: риск для плода на фоне декомпенсации заболевания;
  - обоснование необходимости строгого поддержания нормогликемии, уровня артериального давления в течение всего срока беременности для ее нормального течения и предупреждения развития и прогрессирования поздних осложнений СД 2 типа;
  - актуальные проблемы беременных с СД 2 типа: ранние гестозы, повышение уровня артериального давления, высокий уровень гликемии натощак и в течение суток, гиперлипидемия, избыточная масса тела; пути их решения;
  - первые симптомы нарушения течения беременности, при появлении которых необходимо обратиться к врачу (отеки конечностей, лица; рвота, повышение артериального давления; появление белка в моче);
  - особенности рационального питания (сбалансированное по витаминам, минералам, белкам и жирам; с достаточным содержанием грубоволокнистой клетчатки);
  - расчет ИМТ, особенности контроля массы тела во время беременности.
- Содержание практического занятия:*
- дискуссия, обсуждение случаев из личного опыта пациенток;
  - действия пациентки в случае возникновения рвоты беременных, повышения уровня артериального давления, гипертермии, ацетонурии;
  - индивидуальные рекомендации женщинам, планирующим беременность, с учетом состояния здоровья и особенностей течения СД 2 типа;
  - письменные ответы пациенток на контрольные вопросы по теме занятия.
- Контрольные вопросы для оценки уровня знаний пациенток по теме занятия:*
- Можно ли женщине с СД 2 типа иметь ребенка? Если нет, то по какой причине?
  - Каким образом беременность, роды, грудное вскармливание ребенка могут повлиять на течение СД 2 типа?
  - Обосновать необходимость отмены таблетированных сахароснижающих препаратов и инсулинотерапии во время беременности.
  - Основные симптомы, указывающие на осложнение беременности, при которых необходимо немедленно обратиться к врачу.
  - Необходимость генетической консультации при СД 2 типа.
  - Возможное количество родов при СД 2 типа.
  - Методы и средства контрацепции, применяемые при СД 2 типа.
  - Расчет ХЕ и их распределение в течение суток при планировании беременности.
  - Расчет ИМТ. Для чего необходимо контролировать массу тела?
  - Какие витамины или витаминно-микроэлементные комплексы и другие лекарственные средства необходимо принимать на этапе планирования беременности?



### 3.2.3. ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Цель занятия:

- обеспечить пациентку необходимой информацией о важности компенсации сахарного диабета на протяжении беременности;
- подчеркнуть необходимость жесткой нормогликемии, нормального уровня артериального давления и отсутствия протеинурии, ацетонурии во время беременности;
- влияние беременности на развитие и прогрессирование поздних (хронических) осложнений СД: ретинопатия, нефропатия, невропатия, синдром диабетической стопы.

Наглядные пособия:

- плакаты, рисунки, слайды;
- таблицы, буклеты;
- учебная доска.

Учебные цели. *Пациентка должна знать:*

- влияние компенсации СД на течение беременности;
- возможность прогрессирования осложнений СД: ретинопатии, нефропатии, невропатии, синдрома диабетической стопы;
- невынашивание беременности: причины, профилактика.

*Пациентка должна уметь:*

- самостоятельно контролировать гликемию, уровень ацетона и глюкозурию; правильно оценивать полученные результаты и принимать адекватные решения;
- самостоятельно измерять и корректировать уровень артериального давления;
- следить за динамикой массы тела;
- вести дневник самоконтроля.

План занятия. *Тезисный план лекции (с элементами диалога):*

- особенности компенсации, влияние декомпенсации СД на течение беременности;
- причины возможного прогрессирования поздних (хронических) осложнений диабета во время беременности;
- индивидуальные рекомендации беременным женщинам с учетом состояния здоровья и особенностей течения СД;
- письменные ответы пациенток на контрольные вопросы по теме занятия.

*Содержание практического занятия:*

- дискуссия, обсуждение случаев из личного опыта пациенток;
- индивидуальные рекомендации беременным женщинам с поздними (хроническими) осложнениями СД;
- письменные ответы на контрольные вопросы по теме занятия.

*Контрольные вопросы для оценки уровня знаний пациенток по теме занятия:*

- У беременной женщины с СД в 33 недели гестации появились выраженные отеки, повысилось артериальное давление. Какие действия должна предпринять женщина?

- Как изменяется потребность в инсулине в третьем триместре беременности?
- У женщины повысился уровень артериального давления, появился белок в моче. Ее действия.
- У беременной женщины с СД в 36 недель гестации появились эпизоды гипогликемии. С чем это связано?

### **3.2.4. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА (ИЗСД по МКБ-10).**

#### **ТАКТИКА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ. ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПЕРИОД, ЛАКТАЦИЯ**

Цель занятия:

- информировать пациенток о сроках родоразрешения (36–38–39 недель беременности);
- познакомить с характером родоразрешения:
  - а) при нормально протекающей беременности — программированные роды через естественные родовые пути;
  - б) при затянувшихся сроках гестации или наличии поздних (хронических) осложнений СД — родоразрешение с помощью кесарева сечения;
- лактация у женщин с диабетом;
- особенности протекания послеродового периода у женщин с СД.

Наглядные пособия:

- плакаты, рисунки, слайды;
- таблицы, буклеты;
- учебная доска.

Учебные цели. *Пациентка должна знать:*

- планируемые сроки родоразрешения;
- признаки начала родовой деятельности;
- необходимость грудного вскармливания;
- особенности послеродового периода;
- изменения дозы вводимого инсулина в послеродовый период.

*Пациентка должна уметь:*

- правильно оценить признаки начала родовой деятельности;
- контролировать уровень артериального давления;
- корректировать дозу вводимого инсулина;
- вести дневник самоконтроля.

План занятия. *Тезисный план лекции (с элементами диалога):*

- обоснование необходимости знаний о начале родовой деятельности;
- характер родоразрешения: через естественные родовые пути или путем кесарева сечения;
  - необходимость грудного вскармливания;
  - особенности питания и инсулинотерапии в период лактации;
  - профилактика послеродового мастита;
  - особенности послеродового периода у пациенток с диабетом;
  - необходимость адекватной физической активности у женщин с СД в послеродовый период.

*Содержание практического занятия:*

- дискуссия, обсуждение случаев из личного опыта больных;
- индивидуальные рекомендации беременным женщинам с учетом особенностей протекания беременности;
- письменные ответы на контрольные вопросы по теме занятия.

*Контрольные вопросы для оценки уровня знаний пациенток по теме занятия:*

- Как меняется доза инсулина в третьем триместре беременности?
- Основные симптомы, указывающие на осложнения беременности, при которых необходимо обратиться к врачу.
- Основные симптомы, указывающие на начало родовой деятельности.
- Провести расчет ХЕ и распределить их в течение суток в послеродовый период.
- Каким образом роды и грудное вскармливание могут повлиять на течение СД?
- Назвать меры профилактики послеродового мастита.

### **3.2.5. ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ. ГРУППЫ РИСКА. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ**

*Цель занятия:*

- обеспечить необходимой информацией о причинах возникновения ГСД;
- уделить особое внимание важности самоконтроля во время беременности;
- особенности течения ГСД;
- гестационный сахарный диабет и наследственность;
- состояние углеводного обмена после родов.

*Наглядные пособия:*

- плакаты, рисунки, слайды;
- таблицы, буклеты;
- учебная доска.

*Учебные цели. Пациентка должна знать:*

- причины возникновения ГСД;
- группы риска по развитию диабета беременных;
- особенности самоконтроля при ГСД;
- симптомы, появляющиеся при повышении уровня глюкозы в крови;
- влияние гипергликемии на плод;
- необходимые консультации специалистов во время беременности.

*Пациентка должна уметь:*

- самостоятельно контролировать уровень: гликемии, артериального давления, ацетона и глюкозурии; правильно оценивать полученные результаты и принимать адекватные решения;
- следить за динамикой увеличения массы тела;
- контролировать микроальбуминурию в моче 1 раз в неделю;
- вести дневник самоконтроля.

*План занятия. Тезисный план лекции (с элементами диалога):*

- понятие о ГСД, причины развития, группы риска;

- обоснование необходимости строгого поддержания нормогликемии, нормального уровня артериального давления в течение всего срока беременности;
- влияние повышенного уровня глюкозы в крови на развитие плода;
- гестационный сахарный диабет и наследственность;
- первые симптомы нарушения течения беременности, при появлении которых необходимо обратиться к врачу (отеки конечностей, лица; рвота, повышение артериального давления; появление белка в моче).

*Содержание практического занятия:*

- дискуссия, обсуждение случаев из личного опыта пациенток;
- индивидуальные рекомендации женщинам с ГСД;
- обучение самоконтролю (определение уровня глюкозы в крови, ацетона, глюкозурии, измерение артериального давления);
- расчет ИМТ, особенности контроля массы тела во время беременности;
- письменные ответы на контрольные вопросы по теме занятия.

*Контрольные вопросы для оценки уровня знаний пациенток по теме занятия:*

- Основные симптомы повышения уровня глюкозы в крови.
- Причины развития ГСД.
- У беременной женщины 32 лет появилась жажда, учащенное мочеиспускание. Беременность 22 недели. Действия женщины.
- Как влияет повышенный уровень глюкозы в крови на плод?
- Существует ли наследственный фактор в развитии ГСД?
- В чем заключается профилактика развития ГСД?

### **3.2.6. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

*Цель занятия:*

- обеспечить необходимой информацией о рациональном питании при ГСД;
- основные виды углеводов; продукты, содержащие пищевые волокна; роль углеводов в питании;
- значение белков, жиров, пищевых волокон в пищевом рационе;
- понятие о ХЕ и гликемическом индексе, содержание ХЕ в различных видах продуктов;
- понятие о калорийности, расчет суточного калоража;
- влияние адекватной физической нагрузки на уровень глюкозы в крови и течение беременности;
- необходимость введения инсулина при гипергликемии, не корригируемой диетотерапией и физической нагрузкой.

*Наглядные пособия:*

- плакаты, рисунки, слайды;
- таблицы, буклеты;
- учебная доска.

*Учебные цели. Пациентка должна знать:*

- принципы рационального питания;
- основные компоненты пищевого рациона;
- продукты питания, имеющие высокую и низкую калорийность;
- роль физической нагрузки.

*Пациентка должна уметь:*

- определить массу тела и вычислить с помощью таблиц ИМТ;
- составить индивидуальное меню с учетом своей массы тела и особенностей физической нагрузки;
- определить количество ХЕ в ежедневном меню, распределить их в течение суток;
- вести дневник самоконтроля.

*План занятия. Тезисный план лекции (с элементами диалога):*

- основы рационального питания;
- основные виды углеводов, понятие о ХЕ, гликемическом индексе;
- белки, жиры и углеводы в рационе беременной женщины;
- значение адекватной физической нагрузки в различные сроки беременности;
- особенности инсулинотерапии у женщин с ГСД;
- письменные ответы пациенток на контрольные вопросы.

*Содержание практического занятия:*

- дискуссия, обсуждение случаев из личного опыта пациенток;
- индивидуальные рекомендации по тактике лечения женщинам с ГСД в разные trimestры беременности;
- письменные ответы на контрольные вопросы по теме занятия.

*Контрольные вопросы для оценки уровня знаний пациенток по теме занятия:*

- Рассчитать и распределить количество необходимых ХЕ в течение суток.
- Сгруппировать углеводы по группам: простые, сложные, защищенные незащищенные: хлеб, шоколад, картофель, макароны, рис, зеленый горошек, фасоль, яблоки, бананы, мед, пирожное.
- Рассчитать ИМТ по таблице, указать на сколько целесообразно увеличить массу тела за неделю, триместр, за период гестации.
- Определить количество ХЕ и содержание калорий в следующих продуктах: молоко — 250 мл; хлеб черный — 100 г; каша гречневая — 50 г; картофель отварной — 100 г; сосиски свиные — 100 г.

### **3.2.7. ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ.**

#### **ПОДГОТОВКА И ПРИНЦИПЫ РОДРАЗРЕШЕНИЯ. ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПОСЛЕ РОДОВ**

*Цель занятия:*

- обеспечить пациенток с ГСД необходимой информацией о подготовке к родам и возможных сроках родоразрешения;
- принципы родоразрешения: через естественные родовые пути, с помощью кесарева сечения;
- профилактика нарушений углеводного обмена после родов.

*Наглядные пособия:*

- плакаты, рисунки, слайды;
- таблицы, буклеты;
- учебная доска.

Учебные цели. *Пациентка должна знать:*

- предполагаемые сроки родоразрешения при ГСД;
- симптомы начала родовой деятельности;
- симптомы, при которых необходимо срочно обратиться к врачу (отеки конечностей, повышение артериального давления, отсутствие признаков шевеления плода);
- меры профилактики нарушений углеводного обмена после родоразрешения.

*Пациентка должна уметь:*

- самостоятельно контролировать уровень гликемии, измерять артериальное давление;
- правильно интерпретировать полученные результаты и принимать адекватные решения;
- вести дневник самоконтроля.

План занятия. *Тезисный план лекции (с элементами диалога):*

- подготовка к родоразрешению при ГСД;
- возможные сроки родоразрешения;
- принципы ведения родов;
- необходимость грудного вскармливания детей, рожденных матерями с ГСД;
- профилактика нарушений углеводного обмена после родоразрешения (рациональное питание, поддержание нормальной массы тела, адекватная физическая нагрузка).

*Содержание практического занятия:*

- дискуссия, обсуждение случаев из личного опыта пациенток;
- отработка навыков доврачебной помощи в случае повышения уровня гликемии и артериального давления, появления ацетонурии;
- письменные ответы на контрольные вопросы по теме занятия.

*Контрольные вопросы для оценки уровня знаний пациенток по теме занятия:*

- Какие действия должна предпринять беременная женщина (срок беременности 33–34 недели) при повышении уровня артериального давления и появлении отеков?
- Является ли грудное вскармливание обязательным или лучше пользоваться искусственными смесями?
- Перечислить меры профилактики нарушений углеводного обмена после родоразрешения.
- Рассчитать по таблице ИМТ до беременности и после родов, указать особенности увеличения массы тела в процессе гестации и в период лактации.
- Возможно ли развитие СД у женщины с повышением уровня гликемии в период беременности через 5–10 лет после родов и при последующих беременностях?

Таким образом, разработанная нами система обучения беременных женщин с различными нарушениями углеводного обмена требует дополнительных действий с целью унифицирования программы поэтапного обучения, включающего: обязательное обучение пациенток на этапе планирования беременности (работа

с женщинами детородного возраста); повторное обучение пациенток в первом триместре беременности (при необходимости в каждом триместре гестации); проведение дополнительных индивидуальных занятий для расширения необходимых знаний. Обучение беременных женщин современным принципам самоконтроля позволяет пациентке контролировать уровень гликемии в домашних условиях с целью дополнительной коррекции вводимого инсулина и подсчета количества съеденных хлебных единиц; измерять массу тела и уровень артериального давления для пересмотра особенностей питания, при необходимости — приема гипотензивных препаратов с обязательной фиксацией вышеперечисленных параметров в «Дневнике самоконтроля». В тоже время, для стабилизации клинико-метаболических параметров у женщин с различными нарушениями углеводного обмена во время гестации целесообразно оказание специализированной медико-социальной помощи на уровне прегравидарной подготовки и всех этапах наблюдения за беременной и плодом, основные фрагменты, которых определены в нормативно-правовой базе Министерства здравоохранения Республики Беларусь, а также в постановлениях и законах республики.

## Литература

1. *Обучение больных сахарным диабетом* / И. И. Дедов [и др.]. М. : Берг, 1999. 304 с.
2. *American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus* // Diabetes care. 1996. Vol. 19. Suppl. 1. P. 815.
3. *Muhlhauser, I. Patient education – evaluation of a complex intervention* / I. Muhlhauser, M. Berger // Diabetologia. 2002. Vol. 45. P. 1723–1733.
4. *Основы терапевтического обучения в диabetологии : пособие для врачей* / И. И. Дедов [и др.]. М. : Медицина для Вас, 2005. 126 с.
5. *Информационное письмо № 1–36. Исследовательская группа по обучению больных сахарным диабетом Европейской Ассоциации по исследованию диабета / Русское издание*. М. : Servuer, 1998–2007.
6. *Дедов, И. И. Сахарный диабет : рук. для врачей* / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. М. : Универсум Паблишин, 2003. 455 с.
7. *Joslin, E. M. The ideal diabetic unit : of the hospital but not on it* / E. Joslin, M. Shepley // Med. Hospital. 1946. Vol. 15. P. 326.
8. *Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом* / И. И. Дедов [и др.]. М. : Реафарм, 2004. 200 с.
9. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)* // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 854–865.
10. *Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний: отчет рабочей группы ВОЗ*, 1998.
11. *Обучение больных сахарным диабетом: руководство для врачей* / Е. В. Суркова [и др.] ; под общ. ред. И. И. Дедова. М., 2007. 86 с.
12. *Холодова, Е. А. Республиканский центр реабилитации больных сахарным диабетом : первый опыт работы* / Е. А. Холодова [и др.] // Медицинские новости. 1999. № 8. С. 55–61.
13. *Холодова, Е. А. 12 уроков для больного сахарным диабетом : самоконтроль в домашних условиях* / Е. А. Холодова, А. В. Андреев. Минск : Беларусь, 1992. 62 с.
14. *Lacroix, A. Therapeutic education of patients. New approaches to chronic illness* / A. Lacroix, J. Ph. Assal. Paris : Vigot, 2000.
15. *Унифицированная программа последипломного обучения среднего медицинского персонала по эндокринологии в рамках Национальной программы «Сахарный диабет» на базе БелГИУВ* / Е. А. Холодова [и др.]. Минск, МЗ РБ, 1996. 58 с.
16. *Методические рекомендации для преподавателей школ сахарного диабета* / Е. А. Холодова [и др.]. Минск : ГУ НИКИ РМ и Э, 2000. 80 с.
17. *Галстян, Г. Р. Оценка эффективности программы лечения и обучения для больных инсулинзависимым сахарным диабетом : клинические, метаболические и медико-социальные аспекты : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.03 / Г. Р. Галстян. М., 1993. 123 с.*
18. *Суркова, Е. В. Эффективность применения структурированной программы лечения и обучения в комплексной терапии инсулиннезависимого сахарного диабета : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.03 / Е. В. Суркова. М., 1995. 25 с.*
19. *Арбатская, Н. Ю. Эффективность применения программы обучения и наблюдения в комплексной терапии беременных с сахарным диабетом I типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.03 / Н. Ю. Арбатская. М., 2004. 24 с.*
20. *Estimating the cost of education and counseling programs* / D. Lairson [et al.] // Patient Education and Counseling. 1991. Vol. 18. P. 179–188.
21. *Bartlett, E. Cost-benefit analysis of patient education* / E. Bartlett // Patient Educ. Couns. 1995. Vol. 26. № 1–3. P. 87–91.
22. *Программа обучения пациентов с сахарным диабетом. Опыт работы Школы психологической регуляции при Российской Диабетологической ассоциации*. М. : КУБК-а, 1996. 119 с.



23. *Арбатская, Н. Ю.* Эффективность применения программы обучения и наблюдения в комплексной терапии беременных с сахарным диабетом 1 типа : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.03 / Н. Ю. Арбатская. М., 2004. 129 с.
24. *American Diabetes Association.* Diabetes Pregnancy — What to Expect. Your guide to a Healthy Pregnancy and a Happy Healthy Body. Fourth ed. 2000. 77 p.
25. *American Diabetes Association.* Medical management of pregnancy complicated by diabetes. Third ed. 2000. 175 p.
26. *Арбатская, Н. Ю.* Самоконтроль гликемии у беременных с сахарным диабетом типа 1 / Н. Ю. Арбатская // Российский медицинский журнал. 2005. № 3. С. 11–13.
27. *Арбатская, Н. Ю.* Планирование беременности у женщин, страдающих сахарным диабетом / Н. Ю. Арбатская, И. Ю. Демидова // Лечащий врач. 2004. № 6. С. 22–25.
28. *Приказ* Исполкома Минского Городского Совета Народных Депутатов Управления здравоохранения от 17.10.1994 г. № 265 «О создании городского центра «Эндокринная патология и беременность».
29. *Современные аспекты сахарного диабета и беременности в практической деятельности* : мед. пособие для врачей / З. В. Забаровская [и др.] ; под общ. ред. Е. А. Холодовой. Минск, 2002. 103 с.
30. *Приказ* Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 октября 2000 г. № 257 «О республиканском уровне оказания медицинской помощи».

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

Репозиторий БГМУ

## Приложение А1

*Городской центр «Экстрагенитальная патология и беременность»  
(«1-я ГКБ», г. Минск)*

**ОТЧЕТ**  
**(Квартал \_\_\_\_\_) 200\_\_ год**

### НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Параметры		Пролечено в отделении		Родоразрешено в роддоме	
МКБ 10	Нозология	город	иногогород-ние	город	иногогород-ние
<b>О-24.0</b> (Е-10)	<b>Сахарный диабет 1 тип (ВОЗ) – (ИЗСД) – всего:</b>				
	– класс А/В				
	– класс С				
	– класс D				
	– класс F				
	– класс R				
	– класс F /R				
<b>О-24.1</b> (Е-11)	<b>Сахарный диабет 2 тип (ВОЗ) – (ИНСД) – всего:</b>				
	– класс А/В				
	– класс С				
	– класс D				
	– класс R				
	– класс F				
	– класс F/R				
<b>О-24</b> (Е-10-11)	<b>Нарушения углеводного обмена (всего)</b>				
<b>О-24.4</b>	<b>Гестационный сахарный диабет (ГСД), всего:</b>				
	– класс А0				
	– класс А1				
	– класс А2				
	– класс В1				
	– класс В2				
<b>О-26</b>	<b>Глюкозурия беременных</b>				
Родоразрешено путем операции кесарево сечение (всего):					
– плановое					
– экстренное					
Роды через естественные родовые пути					
Перинатальная смертность:					
– антенатально					
– интранатально					
Материнская смертность					

Приложение Б1

**БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ**

Параметры		Пролечено в отделении		Родоразрешено в роддоме	
МКБ 10	Нозология	город	иного-родные	город	иного-родные
<b>Е-01.0</b>	<b>Эндемический зоб</b> (диффузный, состояние эутиреоза), всего: – 0 степень (ВОЗ) – I степень (ВОЗ) – II степень (ВОЗ)				
<b>Е-01.1</b>	<b>Эндемический зоб</b> (многоузловой, состояние эутиреоза), всего: – 0 степень (ВОЗ) – I степень (ВОЗ) – II степень (ВОЗ)				
<b>Е-03</b>	<b>Гипотиреоз</b> , всего:				
<b>Е-02</b>	– субклинический				
<b>Е-89.0</b>	– послеоперационный				
<b>Е-06.3</b>	– аутоиммунный				
<b>Е-05</b>	<b>Тиреотоксикоз</b> , всего:				
<b>Е-05.0</b>	– диффузный токсический зоб				
<b>Е-05.1</b>	– токсический одноузловой				
<b>Е-05.2</b>	– токсический многоузловой				
<b>Е-06</b>	<b>Тиреоидиты</b> , всего:				
<b>Е-06.3</b>	– хронический аутоиммунный				
<b>Е-06.1</b>	– подострый				
<b>С-73</b>	<b>Оперированная щитовидная железа</b> (Ст щитовидной железы после радикального лечения)				
<b>Е-20</b>	<b>Заболевания паращитовидных желез</b> , всего:				
<b>Е-20,0</b>	– гипопаратиреоз идиопатический				
<b>Е-20,8</b>	– гипопаратиреоз послеоперационный				
Родоразрешено путем операции кесарево сечение, всего:					
– плановое					
– экстренное					
Роды через естественные родовые пути					
Перинатальная смертность:					
– антенатально					
– интранатально					
Материнская смертность					

**ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

Параметры		Пролечено в отделении		Родоразрешено в роддоме	
МКБ 10	Нозология	город	иного-родные	город	иного-родные
<b>Е-24</b>	<b>Гиперкортицизм (всего):</b>				
<b>Е-24.0</b>	– болезнь Иценко–Кушинга				
<b>Е-24</b>	– синдром Иценко–Кушинга				
<b>Е-27</b>	<b>Гипокортицизм (всего):</b>				
<b>Е-27.1</b>	– первичная недостаточность коры надпочечников (хроническая надпочечниковая недостаточность)				
<b>Е-27.3</b>	– медикаментозная недостаточность коры надпочечников				
<b>Е-27.5</b>	<b>Феохромоцитома</b> (гиперфункция мозгового слоя надпочечников)				
<b>Е-26</b>	<b>Гиперальдостеронизм</b>				
<b>Е-25</b>	<b>Адреногенитальные расстройства</b> (обусловлены гиперплазией надпочечников)				
<b>Е-27.9</b>	<b>Гормонально-неактивные аденомы надпочечников</b> (инсиденталома)				
Родоразрешено путем операции кесарево сечение (всего):					
– плановое					
– экстренное					
Роды через естественные родовые пути					
Перинатальная смертность:					
– антенатально					
– интранатально					
Материнская смертность					

Приложение Г1

**ПАТОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ**

Параметры		Пролечено в отделении		Родоразрешено в роддоме	
МКБ 10	Нозология	город	иного-родные	город	иного-родные
<b>Е-22</b>	<b>Гиперфункция гипофиза (всего):</b>				
<b>Е-22.1</b>	<b>Гиперпролактинемия (всего):</b>				
	– микропролактинома				
	– макропролактинома				
<b>Е-22.0</b>	Гигантизм (акромегалия)				
<b>Е-22.2</b>	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона				
<b>Е-23</b>	<b>Гипофункция и другие нарушения гипофиза (всего):</b>				
<b>Е-23.0</b>	– гипопитуитаризм				
<b>Е-23.2</b>	– несахарный диабет				
<b>Е-23.3</b>	– другие болезни гипофиза				
<b>Е-23.7</b>	<b>Гормонально-неактивные аденомы гипофиза</b>				
<b>Е-34.3</b>	<b>Низкорослость</b>				
	Родоразрешено путем операции кесарево сечение (всего):				
	– плановое				
	– экстренное				
	Роды через естественные родовые пути				
	Перинатальная смертность:				
	– антенатально				
	– интранатально				
	Материнская смертность				

**ДИСФУНКЦИЯ ЯИЧНИКОВ, ОЖИРЕНИЕ**

Параметры		Пролечено в отделении		Родоразрешено в роддоме	
		город	иного-родные	город	иного-родные
<b>МКБ 10</b>	<b>Нозология</b>				
<b>Е-28</b>	<b>Дисфункция яичников (всего):</b>				
<b>Е-28.2</b>	– синдром поликистозных яичников				
<b>Е-28.1</b>	– избыток андрогенов (гиперандрогения)				
<b>Е-66</b>	<b>Ожирение (всего):</b>				
<b>Е-66</b>	– избыточная масса тела (ВОЗ) (ИМТ — 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> )				
	– ожирение I степени (ВОЗ) (ИМТ — 30,0–34,9 кг/м <sup>2</sup> )				
	– ожирение II степени (ВОЗ) (ИМТ — 35,0–39,9 кг/м <sup>2</sup> )				
<b>Е-66.2</b>	– ожирение III степени (ВОЗ) (ИМТ — более 40,0 кг/м <sup>2</sup> )				
<b>Е-44</b>	<b>Дефицит массы тела</b> (ИМТ — меньше 18,5 кг/м <sup>2</sup> ): – белково-энергетическая недостаточность				
Родоразрешено путем операции кесарево сечение (всего):					
– плановое					
– экстренное					
Роды через естественные родовые пути					
Перинатальная смертность:					
– антенатально					
– интранатально					

**ОСМОТР ЭНДОКРИНОЛОГА  
(без эндокринной патологии)**

<b>Параметры</b>	<b>Первичный осмотр</b>	<b>Эпизоды повторного осмотра</b>	<b>Родоразрешено</b>
Количество женщин			
Родоразрешено путем операции кесарево сечение (всего):			
– плановое			
– кесарево			
Роды через естественные родовые пути			
Перинатальная смертность:			
– антенатально			
– интранатально			
Материнская смертность			



Приложение А2

Городской центр «Экстрагенитальная патология и беременность»  
4-я женская консультация («1 ГКБ» г. Минск)

ОТЧЕТ  
(квартал \_\_\_\_\_) 200\_\_ год

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

МКБ 10	Нозология	Первичный осмотр		Эпизоды повторного осмотра		Родоразрешено	
		другие ЖК	4-ЖК	другие ЖК	4-ЖК	другие ЖК	4-ЖК
<b>О-24.0</b> (Е-10)	<b>Сахарный диабет 1 тип</b> (ВОЗ) – (ИЗСД), всего:						
	– класс А/В						
	– класс С						
	– класс D						
	– класс F						
	– класс R						
<b>О-24.1</b> (Е-11)	<b>Сахарный диабет 2 тип</b> (ВОЗ) – (ИНЗСД), всего:						
	– класс А/В						
	– класс С						
	– класс D						
	– класс R						
	– класс F						
<b>О-24</b> (Е-10-11)	<b>Нарушение углеводного обмена</b> (всего):						
	<b>О-24.4</b> <b>Гестационный сахарный диабет</b> (ГСД), всего:						
	– класс А0						
	– класс А1						
	– класс А2						
	– класс В1						
	– класс В2						
<b>О-26</b>	<b>Глюкозурия беременных</b>						
	Родоразрешено путем операции кесарево сечение (всего):						
	– плановое						
	– экстренное						
	Роды через естественные родовые пути (всего)						
	Перинатальная смертность:						
	– антенатально						
	– интранатально						
	Материнская смертность						

**БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ**

МКБ 10	Нозология	Первичный осмотр		Эпизоды повторного осмотра		Родоразрешено	
		другие ЖК	4-ЖК	другие ЖК	4-ЖК	другие ЖК	4-ЖК
<b>Е-01.0</b>	<b>Эндемический зоб</b> (диффузный, состояние эутиреоза), всего:						
	– 0 степень (ВОЗ)						
	– I степень (ВОЗ)						
	– II степень (ВОЗ)						
<b>Е-01.1</b>	<b>Эндемический зоб</b> (многоузловой, состояние эутиреоза), всего:						
	– 0 степень (ВОЗ)						
	– I степень (ВОЗ)						
	– II степень (ВОЗ)						
<b>Е-03</b>	<b>Гипотиреоз</b> (всего):						
<b>Е-02</b>	– субклинический						
<b>Е-89.0</b>	– послеоперационный						
<b>Е-06.3</b>	– аутоиммунный						
<b>Е-05</b>	<b>Тиреотоксикоз</b> (всего):						
<b>Е-05.0</b>	– диффузный токсический зоб						
<b>Е-05.1</b>	– токсический одноузловой зоб						
<b>Е-05.2</b>	– токсический многоузловой зоб						
<b>Е-06</b>	<b>Тиреоидиты</b> (всего):						
<b>Е-06.1</b>	– подострый тиреоидит						
<b>Е-06.3</b>	– хронический аутоиммунный						
<b>С-66</b>	<b>Оперированная щитовидная железа</b> (Сг щитовидной железы после радикального лечения)						
<b>Е-01-06</b>	<b>Болезни щитовидной железы</b> (всего)						
<b>Е-20</b>	<b>Заболевания паращитовидных желез</b> (всего)						
<b>Е-20.0</b>	Гипопаратиреоз идиопатический						
<b>Е-20.9</b>	Гипопаратиреоз послеоперационный						
Родоразрешено путем операции кесарево сечение:							
– плановое							
– экстренное							
Роды через естественные родовые пути							
Перинатальная смертность:							
– антенатально							
– интранатально							
Материнская смертность							

## ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

МКБ 10	Нозология	Первичный осмотр		Эпизоды повторного осмотра		Родоразрешено	
		другие ЖК	4-ЖК	другие ЖК	4-ЖК	другие ЖК	4-ЖК
<b>Е-24</b>	<b>Гиперкортицизм (всего):</b>						
<b>Е-24.0</b>	– болезнь Иценко–Кушинга						
<b>Е-24</b>	– синдром Иценко–Кушинга						
<b>Е-27</b>	<b>Гипокортицизм (всего):</b>						
<b>Е-27.1</b>	– первичная недостаточность коры надпочечников (хроническая надпочечниковая недостаточность)						
<b>Е-27.3</b>	– медикаментозная недостаточность коры надпочечников						
<b>Е-25</b>	<b>Адреногенитальные расстройства</b> (обусловлены гиперплазией надпочечников)						
<b>Е-26</b>	<b>Гиперальдостеронизм</b>						
<b>Е-27.5</b>	<b>Феохромоцитома</b> (гиперфункция мозгового слоя надпочечников)						
<b>Е-27.9</b>	<b>Гормонально-активные аденомы надпочечников</b> (инсиденталома)						
Родоразрешено путем операции кесарево сечение (всего):							
– плановое							
– экстренное							
Роды через естественные родовые пути							
Перинатальная смертность:							
– антенатально							
– интранатально							
Материнская смертность							

## ДИСФУНКЦИЯ ЯИЧНИКОВ. ОЖИРЕНИЕ

МКБ 10	Нозология	Первичный осмотр		Эпизоды повторного осмотра		Родоразрешено	
		другие ЖК	4-ЖК	другие ЖК	4-ЖК	другие ЖК	4-ЖК
<b>Е-28</b>	<b>Дисфункция яичников</b> (всего):						
<b>Е-28.2</b>	– синдром поликистозных яичников						
<b>Е-28.1</b>	– избыток андрогенов (гиперандрогения)						
<b>Е-66</b>	<b>Ожирение</b> (всего):						
<b>Е-66</b>	Избыточная масса тела (ВОЗ) (ИМТ — 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> )						
	– ожирение I ст. (ВОЗ) (ИМТ — 30,0–34,9 кг/м <sup>2</sup> )						
	– ожирение II ст. (ВОЗ) (ИМТ — 35,0–39,9 кг/м <sup>2</sup> )						
<b>Е-66.2</b>	– ожирение III ст. (ВОЗ) (ИМТ — более 40,0 кг/м <sup>2</sup> )						
<b>Е-44</b>	<b>Дефицит массы тела</b> (ИМТ — менее 18,5 кг/м <sup>2</sup> ) – белково-энергетическая недостаточность						
Родоразрешение путем операции кесарево сечение (всего):							
– плановое							
– экстренное							
Роды через естественные родовые пути							
Перинатальная смертность:							
– антенатально							
– интранатально							
Материнская смертность							

**ПАТОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ**

МКБ 10	Нозология	Первичный осмотр		Эпизоды повторного осмотра		Родоразрешено	
		другие ЖК	4-ЖК	другие ЖК	4-ЖК	другие ЖК	4-ЖК
<b>Е-22</b>	<b>Гиперфункция гипофиза (всего)</b>						
<b>Е-22.1</b>	<b>Гиперпролактинемия (всего):</b>						
	– микропролактинома						
	– макропролактинома						
<b>Е-22.2</b>	<b>Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона</b>						
<b>Е-22.0</b>	<b>Гигантизм (Акромегалия)</b>						
<b>Е-23</b>	<b>Гипофункция и другие нарушения гипофиза (всего)</b>						
<b>Е-23.0</b>	<b>Гипопитуитаризм</b>						
<b>Е-23.2.</b>	<b>Несахарный диабет</b>						
<b>Е-23.3</b>	<b>Другие болезни гипофиза</b>						
<b>Е-23.7</b>	<b>Гормонально-неактивные аденомы гипофиза</b>						
<b>Е-34.3</b>	<b>Низкорослость</b>						
	Родоразрешено путем операции кесарево сечение (всего):						
	– плановое						
	– кесарево						
	Роды через естественные родовые пути						
	Перинатальная смертность:						
	– антенатально						
	– интранатально						
	Материнская смертность						

**ОСМОТР ЭНДОКРИНОЛОГА — 4-я ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ  
(без эндокринной патологии)**

Параметр	Первичный осмотр		Эпизоды повторного осмотра		Родоразрешено	
	другие ЖК	4-ЖК	другие ЖК	4-ЖК	другие ЖК	4-ЖК
Количество женщин						
Родоразрешено путем операции кесарево сечение (всего):						
– плановое						
– экстренное						
Роды через естественные родовые пути						
Перинатальная смертность:						
– антенатально						
– интранатально						
Материнская смертность						

ОТДЕЛЕНИЕ ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ

ОТЧЕТ

(Квартал \_\_\_\_\_) 200\_\_ год

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

МКБ 10	Нозология	Первичная госпитализация		Эпизоды повторных госпитализаций		Родоразрешено	
		Минск	иного-родные	Минск	иного-родные	Минск	иного-родные
<b>О-24.0</b> <b>(E-10)</b>	<b>Сахарный диабет 1 тип</b> <b>(ВОЗ) – (ИЗСД), всего:</b>						
	– класс A/B						
	– класс C						
	– класс D						
	– класс R						
	– класс F						
	– класс R/F						
<b>О-24.1</b> <b>(E-11)</b>	<b>Сахарный диабет 2 тип</b> <b>(ВОЗ) – (ИНСД), всего:</b>						
	– класс A/B						
	– класс C						
	– класс D						
	– класс R						
	– класс F						
	– класс R/F						
<b>О-24</b> <b>(E-10-11)</b>	<b>Нарушения углеводного обмена (всего)</b>						
<b>О-24.4</b>	<b>Гестационный сахарный диабет (ГСД), всего:</b>						
	– класс A0						
	– класс A1						
	– класс A2						
	– класс B1						
	– класс B2						
<b>О-26</b>	<b>Глюкозурия беременных</b>						
	Родоразрешено путем операции кесарева сечение:						
	– плановое						
	– экстренное						
	Роды через естественные родовые пути						
	Перинатальная смертность (всего):						
	– антенатально						
	– интранатально						
	Материнская смертность						

**БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ**

МКБ 10	Нозология	Первичная госпитализация		Эпизоды повторной госпитализации		Родоразрешено	
		Минск	иностранное	Минск	иностранное	Минск	иностранное
E-01.0	Эндемический зоб (диффузный, состояние эутиреоза), всего: – 0 степени (ВОЗ) – I степени (ВОЗ) – II степени (ВОЗ)						
E-01.1	Эндемический зоб (многоузловой, состояние эутиреоза), всего: – 0 степени (ВОЗ) – I степени (ВОЗ) – II степени (ВОЗ)						
E-03	Гипотиреоз (всего):						
E-02	– субклинический						
E-89.0	– послеоперационный						
E-06.3	– аутоиммунный						
E-05	Тиреотоксикоз (всего):						
E-05.0	– диффузный токсический зоб						
E-05.1	– токсический одноузловой зоб						
E-05.2	– токсический многоузловой зоб						
E-06	Тиреоидиты (всего):						
E-06.1	– подострый тиреоидит						
E-06.3	– хрон. аутоиммунный						
E-01-06	Болезни щитовидной железы (всего)						
C-73	Оперированная щитовидная железа (Ст щитовидной железы после радикального лечения)						
E-20	Заболевания паращитовидных желез (всего):						
E-20.0	– гипопаратиреоз идиопатический						
E-20.8	– гипопаратиреоз послеоперационный						
Родоразрешено путем операции кесарево сечение (всего):							
– плановое							
– экстренное							
Роды через естественные родовые пути							
Перинатальная смертность:							
– антенатально							
– перинатально							
Материнская смертность							



## ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

МКБ 10	Нозология	Первичная госпитализация		Эпизоды повторной госпитализации		Родоразрешено	
		Минск	иного-родни-е	Минск	иного-родни-е	Минск	иного-родни-е
<b>Е-24</b>	<b>Гиперкортицизм (всего):</b>						
<b>Е-24.0</b>	– болезнь Иценко–Кушинга						
<b>Е-24</b>	– синдром Иценко–Кушинга						
<b>Е-27</b>	<b>Гипокортицизм (всего):</b>						
<b>Е-27.1</b>	– первичная недостаточность коры надпочечников (хроническая надпочечниковая недостаточность)						
<b>Е-27.3</b>	– медикаментозная недостаточность коры надпочечников						
<b>Е-25</b>	<b>Адреногенитальные расстройства</b> (обусловленные гиперплазией надпочечников)						
<b>Е-26</b>	<b>Гиперальдостеронизм</b>						
<b>Е-27.5</b>	<b>Феохромоцитома</b> (гиперфункция мозгового слоя надпочечников)						
<b>Е-27.9</b>	<b>Гормонально-активные аденомы надпочечников</b> (инсиденталома)						
	Родоразрешено путем операции кесарево сечение (всего):						
	– плановое						
	– экстренное						
	Роды через естественные родовые пути						
	Перинатальная смертность:						
	– антенатально						
	– интранатально						
	Материнская смертность						

## ДИСФУНКЦИЯ ЯИЧНИКОВ. ОЖИРЕНИЕ

МКБ 10	Нозология	Первичная госпитализация		Эпизоды повторной госпитализации		Родоразрешено	
		Минск	иного-родные	Минск	иного-родные	Минск	иного-родные
<b>Е-28</b>	<b>Дисфункция яичников</b> (всего):						
<b>Е-28.2</b>	– синдром поликистозных яичников						
<b>Е-28.1</b>	– избыток андрогенов (гиперандрогения)						
<b>Е-66</b>	<b>Ожирение</b> (всего):						
<b>Е-66</b>	Избыточная масса тела (ВОЗ) (ИМТ — 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> )						
	Ожирение I ст. (ВОЗ) (ИМТ — 30,0–34,9 кг/м <sup>2</sup> )						
	Ожирение II ст. (ВОЗ) (ИМТ — 35,0–39,9 кг/м <sup>2</sup> )						
<b>Е-66.2</b>	Ожирение III ст. (ВОЗ) (ИМТ более 40 кг/м <sup>2</sup> )						
<b>Е-44</b>	<b>Дефицит массы тела</b> (ИМТ — меньше 18,5 кг/м <sup>2</sup> ):						
	– белково-энергетическая недостаточность						
	Родоразрешено путем операции кесарево сечение (всего):						
	– плановое						
	– экстренное						
	Роды через естественные родовые пути						
	Перинатальная смертность:						
	– антенатально						
	– интранатально						
	Материнская смертность						

## ПАТОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ

МКБ 10	Нозология	Первичная госпитализация		Эпизоды повторной госпитализации		Родоразрешено	
		Минск	иного-родные	Минск	иного-родные	Минск	иного-родные
<b>Е-22</b>	<b>Гиперфункция гипофиза (всего)</b>						
<b>Е-22.1</b>	<b>Гиперпролактинемия (всего):</b>						
	– микропролактинома						
	– макропролактинома						
<b>Е-22.2</b>	<b>Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона</b>						
<b>Е-22.0</b>	<b>Гигантизм (акромегалия)</b>						
<b>Е-23</b>	<b>Гипофункция и другие нарушения гипофиза (всего)</b>						
<b>Е-23.0</b>	<b>Гипопитуитаризм</b>						
<b>Е-23.2</b>	<b>Несахарный диабет</b>						
<b>Е-23.3</b>	<b>Другие болезни гипофиза</b>						
<b>Е-23.7</b>	<b>Гормонально-неактивные аденомы гипофиза</b>						
<b>Е-34.3</b>	<b>Низкорослость</b>						
	Родоразрешено путем операции кесарево сечение (всего):						
	– плановое						
	– экстренное						
	Роды через естественные родовые пути						
	Перинатальная смертность:						
	– антенатально						
	– интранатально						
	Материнская смертность						

**ОСМОТР ЭНДОКРИНОЛОГА В АКУШЕРСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ  
(без эндокринной патологии)**

<b>Параметры</b>	<b>Первичный осмотр</b>	<b>Эпизоды повторного осмотра</b>	<b>Родоразрешено</b>
Количество женщин			
Родоразрешено путем операции кесарево сечение (всего):			
– плановое			
– кесарево			
Роды через естественные родовые пути			
Перинатальная смертность:			
– антенатально			
– интранатально			
Материнская смертность			

## Содержание

Список сокращений.....	3
Введение .....	4
Глава 1. Физиологически протекающая беременность с позиции эндокринолога.....	6
1.1. Гормональный статус при физиологическом течении беременности .....	6
1.2. Эндокринная функция плаценты .....	7
1.2.1. Человеческий хорионический гонадотропин .....	9
1.2.2. Человеческий плацентарный лактоген.....	12
1.2.3. Стероидные гормоны плаценты.....	13
1.3. Физиологические изменения углеводного обмена во время беременности .....	20
1.3.1. Изменение уровня гормонов поджелудочной железы в материнском организме.....	22
1.3.2. Особенности развития инсулинорезистентности.....	24
1.3.3. Эндокринная функция поджелудочной железы в антенатальный период онтогенеза .....	25
1.3.4. Уровень гликемии во время беременности .....	27
1.4. Гипоталамо-гипофизарная система во время беременности .....	28
1.4.1. Изменение уровня пролактина при гестации .....	30
1.4.2. Гиперпролактинемия во время беременности.....	33
1.5. Гестационные изменения в щитовидной железе.....	34
1.5.1. Тиреоидная система матери .....	38
1.5.2. Развитие щитовидной железы в антенатальный период онтогенеза .....	44
1.6. Заинтересованность надпочечников при физиологически протекающей беременности.....	49
1.6.1. Изменение функции надпочечников у женщин .....	50
1.6.2. Развитие надпочечников в антенатальном периоде онтогенеза .....	50
1.7. Роль витаминов и микроэлементов в нормальном развитии беременности .....	51
1.7.1. Изменение потребности в витаминах в период гестации.....	51
1.7.2. Важность микроэлементов в период беременности и лактации .....	55
1.7.2.1. Йодная профилактика во время беременности .....	55
1.7.2.2. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у женщин.....	68
1.8. Гормонально-метаболические изменения в разные сроки гестации .....	74
Литература.....	77
Глава 2. Специализированная эндокринологическая помощь беременным женщинам с различными нарушениями углеводного обмена .....	85

2.1. История создания центров по оказанию помощи беременным женщинам с нарушениями углеводного обмена .....	85
2.2. Общие подходы по ведению беременных женщин с различными нарушениями углеводного обмена .....	88
2.2.1. Планирование и оценка риска ведения беременности .....	88
2.2.2. Общий порядок ведения пациенток с гестационным и прегестационным сахарным диабетом .....	90
2.3. Некоторые показатели работы комплексного подразделения «Сахарный диабет и беременность» .....	91
2.3.1. Учетно-отчетная документация .....	91
2.3.2. Количество родов у женщин при нарушениях углеводного обмена .....	91
2.3.3. Характеристика и исходы беременности при некоторых нарушениях углеводного обмена (по данным центра) .....	92
2.4. Оценка качества жизни беременных женщин с гестационным сахарным диабетом .....	96
2.5. Порядок оказания специализированной помощи беременным женщинам на современном этапе .....	99
Литература .....	101
Глава 3. Роль «Школы сахарного диабета» в обучении беременных женщин .....	103
3.1. Стратегия обучения .....	103
3.1.1. Общие положения по обучению беременных женщин с сахарным диабетом .....	103
3.1.2. Особенности обучения в Республике Беларусь .....	104
3.1.3. Обучение женщин с нарушениями углеводного обмена .....	105
3.2. Программа занятий в «Школе сахарного диабета» для беременных женщин с различными нарушениями углеводного обмена .....	108
3.2.1. Сахарный диабет и беременность. Планирование беременности при СД 1 типа (ИЗСД – МКБ-Х) .....	108
3.2.2. Сахарный диабет 2 типа (ИНСД – МКБ-Х). Планирование беременности. Контрацепция .....	110
3.2.3. Осложнения сахарного диабета при беременности .....	112
3.2.4. Сахарный диабет 1 типа (ИЗСД – МКБ-Х). Тактика родоразрешения. Послеродовый период, лактация .....	113
3.2.5. Гестационный сахарный диабет. Группы риска. Особенности течения .....	114
3.2.6. Принципы лечения гестационного сахарного диабета .....	115
3.2.7. Гестационный сахарный диабет. Подготовка и принципы родоразрешения. Профилактика нарушений углеводного обмена после родов .....	116
Литература .....	119
Приложения .....	121

Научное издание

**Забаровская Зоя Викторовна**

# **НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Монография в двух частях

## **Часть 1**

**Гормонально-метаболические изменения  
при физиологически протекающей беременности.  
Эндокринологическая помощь и принципы обучения  
беременных женщин при нарушениях углеводного обмена**

Ответственный за выпуск А. Э. Макаревич  
В авторской редакции  
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 25.03.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 8,37. Уч.-изд. л. 8,4. Тираж 100 экз. Заказ 521.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.