ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

С.В. Поветкин, О.В. Левашова, А.А. Корнилов, С.И. Мельчинская



РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН











УДК 615.2:616.379-008.64:616.441 ББК 54.151-52 Печатается по решению редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

Поветкин С.В., Левашова О.В., Корнилов А.А., Мельчинская С.И. Рациональная фармакотерапия пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы. Особенности лечения беременных и кормящих женщин. – Курск: КГМУ, 2017. – 164 с.

Рецензент:

заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор Г.С. Маль.

Настоящая монография адресована врачам, клиническим ординаторам, студентам медицинских высших учебных заведений. В монографии алгоритмизированной форме изложены сведения, современных принципов фармакологической касающиеся коррекции диабета и заболеваний щитовидной Изложены сахарного железы. фармакотерапии указанной патологии у беременных особенности монографии кормящих женщин. Содержание гармонизировано национальными и международными рекомендациями по ведению больных с сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы.

Издание осуществлено по решению Центрального методического совета Курского государственного медицинского университета.

ISBN ББК 54.151-52

© Поветкин С.В., Левашова О.В., Корнилов А.А., Мельчинская С.И., КГМУ, 2017

© ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

| Содержание | 3 |
|---|------|
| Список сокращений | 4 |
| Введение | |
| ГЛАВА 1. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ | 7 |
| 1.1. Определение сахарного диабета и его классификация | |
| 1.2. Диагностика СД | 9 |
| 1.3. Терапевтические цели при сахарном диабете 1 и 2 типа | 12 |
| 1.4. Требования к формулировке диагноза при СД | 15 |
| 1.5. Сахарный диабет 1 типа | 16 |
| 1.6. Сахарный диабет 2 типа | 32 |
| ГЛАВА 2. БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ | |
| (КАТЕГОРИИ РИСКА) | 61 |
| ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ | |
| ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН | 68 |
| ГЛАВА 4. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ | 71 |
| 4.1. Диагностика нарушений углеводного обмена при беременности. | 75 |
| 4.2. Планирование и ведение беременности при диабете | 77 |
| 4.3. Сахарный диабет 1 и 2 типа у беременных | 82 |
| 4.4. Гестационный сахарный диабет | |
| 4.5. Показания к госпитализации больных сахарным диабетом | 90 |
| 4.6. Ведение больных сахарным диабетом в родах и послеродовом | |
| периоде | 91 |
| 4.7. Лечение больных сахарным диабетом во время беременности | 95 |
| 4.8. Контрацепция при сахарном диабете | |
| ГЛАВА 5. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ | |
| У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН | .106 |
| 5.1. Физиология щитовидной железы | 106 |
| 5.2. Методы определения размеров, структуры и функции | |
| щитовидной железы | .110 |
| 5.3. Диффузный нетоксический зоб | .112 |
| 5.4. Аутоиммунный тиреоидит | .118 |
| 5.5. Послеродовый тиреоидит | |
| 5.6. Гипотиреоз | |
| 5.7. Врожденный гипотиреоз | |
| 5.8. Диффузный токсический зоб | |
| 5.9. Врожденный тиреотоксикоз | |
| 5.10. Узловой зоб | |
| Заключение | |
| Список литературы | |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АТФ – аденозинтрифосфат

БПР – бипариентальный размер

ГД – гестационный диабет

ГРГ – гонадотропин-рилизинг гормон

ДН – диабетическая нефропатия

ДНЗ – диффузный нетоксический зоб

ДТЗ – диффузный токсический зоб

ДФ – диабетическая фетопатия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

иДПП 1 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4

Ингибитор АПФ – ингибитор ангиотензин превращающий фермент

Ингибитор МАО – ингибитор моноаминооксидазы

иНГЛТ -2 – ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа

ИДД – инсулины длительного действия

ИКД – инсулины короткого действия

ИСД – инсулины смешанного действия

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

 $\Pi\Gamma$ – лютеинизирующий гормон

ЛС – лекарственные средства

МКИ - меркаптоимидазол

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

МРТ – магнитно-резонансная томография

НЛР – нежелательная лекарственная реакция

ОПН – острая почечная недостаточность

ПГТТ – пероральный глюкозо-толерантный тест

ПЛГ – плацентарный лактогенный гормон

ПН – плацентарная недостаточность

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

ПТГ – проба на толерантность к глюкозе

ПТУ - пропилтиоурацил

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

СМ – сульфонилмочевина

 T_3 — трийодтиронин

св. Т₃ – свободный трийодтиронин

 T_4 – тироксин

св. Т₄ – свободный тироксин

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТГ – тиреоглобулин

ТЗД – тиазолидиндионы

ТПО – тиреоидная пероксидаза

ТРГ – тиреотропин-рилизинг гормон

ТСГ – тироксин-связывающий глобулин

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФА – физическая активность

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

 $X\Gamma$ – хорионический гонадотропин

ХЕ – хлебная единица

ЦНС – центральная нервная система

ЩЖ – щитовидная железа

ЭКГ – электрокардиография

ЭОП – эндокринная офтальмопатия

HbA1c – гликированный гемоглобин

ВВЕДЕНИЕ

Трагедия с талидомидом оказала огромное влияние на отношение к проблеме безопасности лекарств, и особенно на применение препаратов во время беременности.

Первоочередной мерой профилактики риска следует считать предоставление работникам здравоохранения и населению полной и достоверной информации о лекарственных средствах, необходимой для обеспечения безопасной и эффективной терапии во время беременности. К сожалению, информация, предоставляемая фармацевтическими фирмами, часто бывает неполной и противоречивой. Нередко фирмы включают в информацию о лекарстве стандартную малоинформативную которая гласит о том, что «безопасность лекарств при использовании во время беременности не установлена». Преодоление этого недостатка в подаче информации может сыграть большую роль в обеспечении безопасного лечения. Не менее важным в профилактике риска развития неблагоприятных воздействий препаратов на ПЛОД является предупреждение женщин O возможных последствиях применения тератогенной активностью, о правилах применения потенциально опасных лекарственных средств, о сроках, в течение которых должна быть исключена беременность до начала терапии или после ее окончания.

В данную монографию вошли: сахарный диабет и заболевания щитовидной железы у беременных женщин, лечение с учетом категории риска безопасности препаратов (по классификации США – FDA), сроки плановых госпитализаций, ведение родов по периодам, а также применение лекарственных средств в период лактации.

ГЛАВА 1. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО КЛАССИФИКАЦИЯ

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов (ВОЗ, 1999).

Таблица 1 Классификация СД (ВОЗ, 1999, с дополнениями)

| Тип СД | Этиология | |
|---|--|--|
| СД 1 типа, иммуноопосредованный, идиопатический СД 2 типа | Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности С преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее | |
| Другие специфические типы СД | генетические дефекты функции β-клеток генетические дефекты действия инсулина заболевания экзокринной части поджелудочной железы эндокринопатии СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами инфекции необычные формы иммунологически опосредованного диабета другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД | |
| Гестационный СД | Возникает во время беременности | |

| Другие специфические типы СД: | | | | |
|---------------------------------------|--|--|--|--|
| Генетические дефекты функции В-клеток | | | | |
| - MODY-1 | Транзиторный неонатальный диабет | | | |
| - MODY-2 | Перманентный неонатальный диабет | | | |
| - MODY-3 | Мутация митохондриальной ДНК | | | |
| - Очень редкие | Другие | | | |
| формы МОDY (МОDY-4, | | | | |
| MODY-6, MODY-7) | | | | |
| Генетическ | ие дефекты действия инсулина: | | | |
| - Инсулино- | Синдром Рабсона-Менденхолла | | | |
| резистентность | Липоатрофический диабет | | | |
| типа А | Другие | | | |
| - Лепречаунизм | | | | |
| | | | | |
| | сринной части поджелудочной железы: | | | |
| - Панкреатит | – Гемохроматоз | | | |
| - Травма / панкреатэктомия | Фиброкалькулезная панкреатопатия | | | |
| - Опухоли | – Другие | | | |
| - Муковисцидоз | | | | |
| | Эндокринопатии: | | | |
| - Акромегалия | – Гипертиреоз | | | |
| - Синдром Кушинга | Соматостатинома | | | |
| - Глюкагонома | Альдостерома | | | |
| - Феохромоцитома | – Другие | | | |
| СД, индуцированный лекај | оственными препаратами или химическими | | | |
| | веществами: | | | |
| - Никотиновая кислота | – Тиазиды | | | |
| - Глюкокортикоиды | – Диазоксид | | | |
| - Тиреоидные гормоны | – Дилантин | | | |
| - а-адреномиметики | Пентамидин | | | |
| - β-адреномиметики | – Вакор | | | |
| - β-адреноблокаторы | – α-интерферон | | | |
| | – Другие | | | |
| | H | | | |
| Decomposition of the control | Инфекции: | | | |
| - Врожденная краснуха | | | | |
| - Цитомегаловирус и др. | | | | |
| Необычные формы им | имунологически опосредованного диабета: | | | |
| - Антитела к инсулину | - Stiff-man»-синдром (синдром «ригидного | | | |
| - Антитела к рецепторам | человека») и другие | | | |
| инсулина | | | | |
| - <i>J</i> | | | | |
| | | | | |

Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД:

- Синдром Дауна
- Атаксия Фридрейха
- Хорея Гентингтона
- Синдром Клайнфельтера
- С-м Лоренса-Муна-Бидля
- Миотоническая дистрофия
- Порфирия
- Синдром Прадера-Вилли
- Синдром Тернера
- Синдром Вольфрама
- Другие

Общим звеном патогенеза всех типов СД является инсулиновая недостаточность. При СД 1 типа имеется абсолютная инсулиновая недостаточность, при СД 2 типа, гестационном диабете диабете (тиреотоксикоз, гиперадренокортицизм, симптоматическом феохромоцитома) преобладает соматотропинома, относительная инсулиновая недостаточность на фоне инсулинорезистентности. Основным регулятором секреции инсулина поджелудочной железой является уровень глюкозы в крови.

1.2. ДИАГНОСТИКА СД

- гликемия натощак (уровень глюкозы крови утром перед завтраком после предварительного голодания ≥ 8 часов и не более
 14 часов);
- 2) постпрандиальная гликемия (уровень глюкозы через 2 часа после приема пищи);
 - 3) определение гликозилированного гемоглобина;
- 4) пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) проводится в случаях сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза. Гликемия определяется до и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой прием в течение 5-7 минут 75 мг глюкозы, растворенной в 300 мл воды.

Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы проводится сразу после взятия крови,

или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0-4 градуса, или быть взятой в пробирку с консервантом (флуорид натрия).

Исследование ПГТТ (для диагностики СД) не проводится:

- на фоне острого заболевания, травмы, хирургического вмешательства,
- на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, β-адреноблокаторы и др.),
- 5) анализ мочи на глюкозу, кетоновые тела.

Случайное определение уровня глюкозы — означает уровень глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

HbA1с как диагностический критерий СД

В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1с для диагностики СД.

В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA1c ≥6,5%. Нормальным считается уровень HbA1c до 6,0%.

В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + однократное определение уровня глюкозы.

Целевым уровням HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы (табл. 2).

Таблица 2 Целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы*

| HbA1c, % | Глюкоза плазмы Натощак / перед едой, ммоль/л | Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л |
|----------|--|--|
| < 6,5 | < 6,5 | < 8,0 |
| < 7,0 | < 7,0 | < 9,0 |
| < 7,5 | < 7,5 | < 10,0 |
| < 8,0 | < 8,0 | < 11,0 |

Примечание. * — данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

В норме (ВОЗ, 1999) через 2 часа после пероральной глюкозной нагрузки гликемия не превышает 7,8 ммоль/л. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999-2013) представлены в таблице 3.

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (BO3, 1999-2013)

| D | Концентрация глюкозы, ммоль/л* | | | | | |
|---|--------------------------------|-------------------------|--|--|--|--|
| Время определения | Цельная капиллярная кровь | Венозная плазма | | | | |
| | HOPMA | | | | | |
| Натощак | < 5,6 | < 6,1 | | | | |
| и Через 2 часа после ПГТТ | < 7,8 | < 7,8 | | | | |
| C | ахарный диабет | | | | | |
| Натощак** | ≥ 6,1 | ≥ 7,0 | | | | |
| или Через 2 часа после ПГТТ** | ≥ 11,1 | ≥ 11,1 | | | | |
| или Случайное определение*** | ≥ 11,1 | ≥ 11,1 | | | | |
| Нарушенна | я толерантность к глюкозе | | | | | |
| Натощак (если определяется) | < 6,1 | < 7,0 | | | | |
| и Через 2 часа после ПГТТ | ≥ 7,8 µ < 11,1 | ≥ 7,8 и < 11,1 | | | | |
| Нарушен | ная гликемия натощак | | | | | |
| Натощак и | ≥ 5,6 и < 6,1 | ≥ 6,1 и < 7,0 | | | | |
| Через 2 часа после ПГТТ (если определяется) | < 7,8 | < 7,8 | | | | |
| H | орма у беременных | | | | | |
| Натощак | | < 5,1 | | | | |
| и Через 1 час после ПГТТ | | < 10,0 | | | | |
| и Через 2 часа после ПГТТ | | < 8,5 | | | | |
| Гестационный сахарный диабет | | | | | | |
| Натощак | | ≥ 5,1 µ < 7,0 > 10.0 | | | | |
| или Через 1 час после ПГТТ | | = 10,0 | | | | |
| или Через 2 часа после ПГТТ | | ≥ 8,5 и <11,1 | | | | |

^{*} Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы.

Диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии.

1.3. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ПРИ CAXAPHOM ДИАБЕТЕ 1 и 2 ТИПА

Показатели контроля углеводного обмена (индивидуальные цели лечения)

Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии.

^{**}Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.

^{***} При наличии классических симптомов гипергликемии.

Таблица 4 Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

| | Возраст | | |
|---|---------|---------|-------------------------------------|
| | молодой | средний | пожилой и/или ОПЖ* < 5 лет |
| Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии** | < 6,5% | < 7,0% | < 7,5% |
| Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии | < 7,0% | < 7,5% | < 8,0% |

Примечания: * ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни; ** — основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП СЗ и выше, деменция.

Важно! В связи с введением индивидуализированных целей терапии понятия компенсации, субкомпенсации и декомпенсации в формулировке диагноза у взрослых пациентов с СД нецелесообразны.

Таблица 5 Соответствие целевых значений пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы* данным целевого уровня HbA1c

| HbA1c, %** | Глюкоза плазмы натощак / перед едой, ммоль/л | Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л |
|------------|---|--|
| < 6,5 | < 6,5 | < 8,0 |
| < 7,0 | < 7,0 | < 9,0 |
| < 7,5 | < 7,5 | < 10,0 |
| < 8.0 | < 8.0 | < 11.0 |

Примечания: * — данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам. Целевые значения гликемического контроля для этих категорий больных рассмотрены в соответствующих разделах; ** — нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

Методы контроля уровня глюкозы крови

Для самоконтроля уровня глюкозы крови рекомендуется применять глюкометры, предназначенные для индивидуального использования.

В условиях лечебно-профилактических учреждений необходимо использовать глюкометры для профессионального применения (многопользовательские, госпитальные), обладающие более высокой точностью измерений по сравнению с индивидуальными глюкометрами и выдерживающие многократные циклы дезинфекции в соответствии с хорошо валидированными методами, представленными производителем.

Многопользовательский глюкометр необходимо дезинфицировать после каждого измерения уровня глюкозы крови у каждого пациента средствами, обладающими фунгицидной, антибактериальной и противовирусной активностью, и не влияющими на функциональные свойства глюкометра.

Для непрерывного мониторирования уровня глюкозы (CGM) существуют различные системы, в том числе работающие в режиме реального времени.

Таблица 6 Соответствие HbA1c среднесуточному уровню глюкозы плазмы (ССГП) за последние 3 мес. ССГП (ммоль/л) = $1,5944 \times \text{HbA1c}$ (%) -2,594

| HbA1c, | ССГП, | HbA1c, | ССГП, | HbA1c, | ССГП, | HbA1c, | ССГП, |
|--------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|
| % | ммоль/л | % | ммоль/л | % | ммоль/л | % | ммоль/л |
| 4 | 3,8 | 8 | 10,2 | 12 | 16,5 | 16 | 22,9 |
| 4,5 | 4,6 | 8,5 | 11,0 | 12,5 | 17,3 | 16,5 | 23,7 |
| 5 | 5,4 | 9 | 11,8 | 13 | 18,1 | 17 | 24,5 |
| 5,5 | 6,2 | 9,5 | 12,6 | 13,5 | 18,9 | 17,5 | 25,3 |
| 6 | 7,0 | 10 | 13,4 | 14 | 19,7 | 18 | 26,1 |
| 6,5 | 7,8 | 10,5 | 14,2 | 14,5 | 20,5 | 18,5 | 26,9 |
| 7 | 8,6 | 11 | 14,9 | 15 | 21,3 | 19 | 27,7 |
| 7,5 | 9,4 | 11,5 | 15,7 | 15,5 | 22,1 | 19,5 | 28,5 |

1.4. ТРЕБОВАНИЯ К ФОРМУЛИРОВКЕ ДИАГНОЗА ПРИ СД

- Сахарный диабет 1 типа (2 типа) или сахарный диабет вследствие (указать причину).
 - Диабетические микроангиопатии:
 - ретинопатия (указать стадию на правом глазу, на левом глазу);
- состояние после лазеркоагуляции сетчатки или оперативного лечения (если проводились) от ... года;
- нефропатия (указать стадию альбуминурии и хронической болезни почек).
 - Диабетическая нейропатия (указать форму).
 - Синдром диабетической стопы (указать форму).
 - Диабетическая нейроостеоартропатия (указать стадию).
 - Диабетические макроангиопатии:
 - ИБС (указать форму).
- **Хроническая сердечная недостаточность** (указать функциональный класс).
 - Цереброваскулярные заболевания (указать какие).
- Хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей (указать стадию).
 - Сопутствующие заболевания, в том числе:
- **Артериальная гипертензия** (указать степень, риск сердечнососудистых осложнений).
 - Дислипидемия.

Примечание: после формулировки диагноза указать индивидуальный целевой уровень гликемического контроля.

Важно! Понятие тяжести СД в формулировке диагноза исключено. Тяжесть СД определяется наличием осложнений, характеристика которых указана в диагнозе.

1.5. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА

СД 1 типа – нарушение углеводного обмена, вызванное деструкцией β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности.

Лечение СД 1 типа

- Инсулинотерапия (единственный метод лечения СД 1 типа).
- Обучение и самоконтроль.

Питание и физическая активность лишь учитываются для коррекции дозы инсулина.

Цели лечения:

- устранение прямых последствий недостаточности инсулина;
- предотвращение поздних хронических осложнений заболевания.

Рекомендуемые режимы инсулинотерапии

- В большинстве случаев рекомендуется интенсифицированная инсулинотерапия с разделением инсулина на:
- фоновый или базальный (используются препараты средней продолжительности, длительного, сверхдлительного действия* при помповой инсулинотерапии препараты ультракороткого действия);
- пищевой или прандиальный (используются препараты короткого и ультракороткого действия);
- коррекционный для снижения повышенного уровня гликемии (используются препараты короткого и ультракороткого действия).
 - * Разрешен к применению с 1 года.

Дозы инсулина

Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно с учетом данных самоконтроля гликемии в течение суток и количества

углеводов в пище до достижения индивидуальных целевых показателей углеводного обмена. Не существует ограничений в дозе инсулина!

Характеристика препаратов инсулина, применяемых при СД 1 типа

Впервые растворимые препараты инсулина были получены и применены для лечения СД в 1922 г. На протяжении 60 лет в качестве наиболее доступного сырья производства инсулина использовались ДЛЯ коров свиней. Применение поджелудочные железы И инсулинов, данного сырья, нередко приводит к выработке произведенных из антиинсулиновых антител, снижению чувствительности к вводимому инсулину и появлению липодистрофии в местах инъекций. Первоначально человеческий инсулин получали только полусинтетическим методом замещения катализируемого трипсином аланина в 30-м положении В-цепи 1985 года для инсулина свиньи на треонин. C промышленного производства человеческого инсулина стали использовать инженерию. По этой технологии ген, ответственный за синтез инсулина человека, встраивается в ДНК непатогенного штамма кишечной палочки или пекарских дрожжей, что программирует ИΧ на выработку аминокислотных цепей, идентичных А- и В-цепям молекулы человеческого инсулина.

Основные эффекты инсулина:

- 1) углеводный обмен усиливает транспорт глюкозы в клетку, депонирование глюкозы в виде гликогена, угнетение гликогенолиза и глюконеогенеза;
- жировой обмен активирует образование и депонирование триглицеридов (активация липогенеза), подавляет активность липазы (угнетает липолиз);
- 3) белковый обмен усиливает транспорт аминокислот в клетку, увеличивает синтез белков.

Рекомендованные устройства для введения инсулина

| Инсулиновые шприцы* | • 100 ЕД/мл |
|----------------------------|--|
| Инсулиновые шприц-ручки | с шагом дозы 1 или 0,5 ЕД; готовые к употреблению или со сменным инсулиновым картриджем |
| Инсулиновые помпы | • устройство для постоянной подкожной инфузии инсулина, в том числе с постоянным мониторированием уровня глюкозы |

Примечание. * – концентрация на флаконе инсулина должна совпадать с концентрацией на шприце.

Все дети и подростки с СД 1 типа, а также беременные женщины, больные с ослабленным зрением и перенесшие ампутацию нижних конечностей должны быть обеспечены инъекторами инсулина (шприц-ручками!)

Классификация инсулинов

- *I. По происхождению*
- Животного происхождения (свиной и говяжий)*:
 - о І поколение примеси до 20%;
 - о ІІ поколение (монопиковые) − примеси до 5%;
 - о III поколение (монокомпонентные) полностью очищены.
 - * В настоящее время практически не используются.
 - Человеческий синтезированный путем замены минокислоты аланина в свином инсулине на треонин.
 - II. По длительности действия

Ультракороткого действия:

- начало 5-15 мин;
- пик − 1-2 ч;
- продолжительность 4-5 ч;

Короткого действия:

- начало 20-30 мин;
- пик 2-4 ч;
- продолжительность 5-6 ч;

Средней продолжительности:

- начало 1,5-2 ч;
- пик 6-10 ч;
- продолжительность 12-16 ч;

Продолжительного действия:

- начало 4-8 ч;
- пик − 8-18 ч;
- продолжительность 20-30 ч.

Инсулины короткого и ультракороткого действия:

- необходимы для быстрого устранения острых нарушений обмена веществ (особенно в состоянии прекомы и комы);
- при острых осложнениях, вызванных инфекцией, травмой;
- применимы при любой форме СД;
- при декомпенсации СД простой инсулин вводят 4-5 раз в сутки;
- применение позволяет определить истинную потребность в инсулине;
- при постоянном лечении простой инсулин используется вместе с препаратами пролонгированного действия;
- беременность.

Монопиковые инсулины (монокомпонентные):

- очищенные, лишены белковых высокомолекулярных примесей;
- короткого, средней продолжительности и длительного действия;

- обладают меньшими аллергизирующими свойствами;
- значительно реже вызывают аллергические реакции, а также липоатрофии;
- предпочтительнее назначать только при выявленном сахарном диабете I типа, особенно в детском и юношеском возрасте, при аллергии к инсулину, липодистрофии, беременности.

Основной путь введения инсулина – подкожный. Внутримышечное и внутривенное введение инсулина показано только при кетоацидозе. Для инсулинов ультракороткого И короткого действия введения предпочтительнее область живота и плеча, для введения инсулина продленного действия – область бедра и ягодицы. Основным стимулом секреции инсулина является повышение уровня глюкозы в крови. В результате формируется физиологический профиль инсулина, состоящий из коротких подъемов после приема пищи и стабильно низкого уровня в промежутках между ними. Инъекции экзогенного инсулина должны воспроизводить как базальный уровень, так и постпрандиальные подъемы с целью избежать чрезмерных колебаний уровня гликемии в течение дня у больного СД. Различают традиционную (чаще используется у больных СД 2 типа) и интенсивную (базис-болюсную) инсулинотерапию.

Инсулинотерапию проводят:

под контролем уровня глюкозы в крови — 1ЕД инсулина снижает гликемию на 2,2 ммоль/л. Обычная доза не превышает 40 ЕД/сут. при дозе более 200 ЕД/сут. — инсулинрезистентный пациент.

1. Традиционная терапия:

- за 30 мин до еды инсулины короткого действия завтрак 50% дозы, обед 15-20%, ужин 20-25%, перед сном 5-10%;
- средней продолжительности за 1 ч до завтрака 50%, обед 30-35%, на ночь 15-20%;
- комбинация инсулинов различной продолжительности действия.

- **2. Интенсивная терапия** (плохая компенсация, высокий риск осложнений):
 - перед завтраком 2/3 дозы короткого действия + средней продолжительности на ночь или перед ужином;
 - однократно утром пролонгированный инсулин.
- **3. Базис-болюсная терапия** (высокая вероятность гипогликемии): длительного действия перед завтраком + короткого действия перед каждым приемом пищи.
- **4. Непрерывное введение** в/в или п/к инсулинов короткого действия острое состояние (кома, операции).

Таблица 8 **Классификация инсулинов**

| Вид инсулина | Между- | Между- Торговые ародное названия, | | Действие | | |
|---|---|--|--------------------|-----------------|------------------------|--|
| инсулина | народнос непатенто- ванное название | зарегистриро- ванные в России | начало | пик | дли- тель- ность | |
| Ультракорот- кого действия | Инсулин лизпро | Хумалог | Через 5-15 мин | Через 1-2 ч | 4-5 ч | |
| (аналоги инсулина человека) | Инсулин аспарт | НовоРапид | | | | |
| | Инсулин глулизин | Апидра | | | | |
| Короткого действия | Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный | Актрапид НМ Химулин Регуляр Инсуман Рапид ГТ Биосулин Р Инсуран Р Генсулин Р Ринсулин Р Росинсулин Р Хумодар Р Возулим Р | Через 20-30 мин | Через 2-4 ч | 5-6 ч | |
| Средней продолжи- тельности действия * | Изофан — инсулин человеческий генно- инженерный | Протафан НМ Химулин НПХ Инсуман Базал ГТ Инсуран НПХ Биосулин Н | Через 2 ч | Через 6-10 ч | 12-16 ч | |

| Γ | | | 1 | T | , |
|--|----------------------------|----------------------------|------------------------|---------------|----------|
| | | Генсулин Н Ринсулин НПХ | | | |
| | | Росинсулин Р | | | |
| | | Хумодар Б | | | |
| | | Возулим Н | | | |
| Длительного действия (аналоги инсулина человека) | Инсулин гларгин | Лантус | Через 1-2 ч | Не выражен | До 24 ч |
| ionopena) | Инсулин детемир | Левемир | | | |
| Сверхдли- | Инсулин | Тресиба | Через | Отсут- | Более |
| тельного | деглудек | - | 30-90 | ствует | 42 ч |
| действия | | | минут | | |
| (аналоги | | | | | |
| инсулина | | | | | |
| человека) | TI | 37 3.42 | T | | |
| Смеси | Инсулин | Химулин М3 | Такие же, в | - | • |
| инсулинов короткого | двухфазный человеческий | Инсуман Комб 25 | короткого д | действия і | |
| действия и | генно- | Биосулин 30/70 | действуют ра | | еси они |
| НПХ- | инженерный | Генсулин М30 | деиствуют ра | аздельно | |
| инсулинов* | инженерный | Хумодар К 25 | | | |
| | | Возулим 30/70 | | | |
| Смеси | Двухфазный | Хумалог Микс 25 | Такие же, н | ак и у ин | нсулинов |
| ультра- | инсулин | Хумалог Микс 50 | | - | и НПХ- |
| коротких | лизпро | - | инсулинов, | т.е. в см | еси они |
| аналогов | Двухфазный | Ново Микс 30 | действуют ра | аздельно | |
| инсулина и | инсулин | Ново Микс 50 | | | |
| протамини- | аспарт | Ново Микс 70 | | | |
| рованных | | | | | |
| аналогов | | | | | |
| инсулина* | TI | n v | TD. | | |
| Смеси | Инсулин | Райзодег | Такие же, | • | аналогов |
| аналогов | деглудек + | | инсулина | сверхдли | |
| инсулина | инсулин | | действия и ультракорот | | - |
| сверхдли- тельного | аспарт в соотношении | | смеси они де | | |
| действия и | 70/30 | | СМССИ ОНИ ДС | иструют ра | ыдсльно |
| ультракорот- | 70/30 | | | | |
| ких аналогов | | | | | |
| инсулина | | | | | |
| Помина | | I | I | | |

Примечание. * – перед введением следует тщательно перемешать.

Инсулины Хумалог, Новорапид, Лантус, Левемир разрешены к применению с 2-х лет и у беременных пациенток. Инсулины Тресиба, Райзодег разрешены к применению с 18 лет.

Таблица 9 **Некоторые фармакокинетические параметры препаратов инсулина**

| Препарат | Способ введения | Начало действия | Пик действия, ч | Продолжительность действия, ч |
|---|--------------------|--------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Инсулин аспарт | П/к | 10-20 мин | 1-3 | 3-5 |
| Инсулин глулизин | П/к | 10-20 мин | 0,5-1,5 | 3-5 |
| Инсулин лизпро | П/к | 10-20 мин | 0,5-1,5 | 3-5 |
| Инсулин растворимый | П/к | 30-45 мин | 1-4 | 5-8 |
| Инсулин растворимый | В/в | 0-10 мин | 0,5 | 1 |
| Инсулин- изофан | П/к | 1-2 ч | 4-12 | 10-24 |
| Инсулина-цинк кристаллическая суспензия | П/к | 4-6 ч | 16-18 | 20-36 |
| Инсулин гларгин | П/к | 1-4 ч | 5-24* | 18-24 |
| Инсулин детемир | П/к | 2-4 ч | 3-14* | 14-24 |

Примечание. * – фактически пик отсутствует, наблюдается «плато» действия.

Традиционная схема инсулинотерапии основана на ежедневном использовании минимального количества инъекций одной и той же дозы инсулина. Обычно используют готовые смеси ИКД и ИСД (30:70). 2/3 суточной дозы вводят утром перед завтраком, 1/3 — вечером перед ужином.

Рационально использование у пожилых больных, у пациентов, требующих постоянного ухода, при когнитивных нарушениях.

При интенсивной схеме (базисно-болюсной) базальная потребность в инсулине обеспечивается двумя инъекциями ИСД (утром и вечером), а

пищевая (болюсная) секреция инсулина замещается инъекциями ИКД перед каждым приемом пищи. Для минимизации риска гипогликемии вместо ИКД возможно использование ИУД (при условии, что интервал между приемами пищи не более 4 часов).

Таблица 10 Наиболее распространенные схемы интенсифицированной инсулинотерапии

| Перед завтраком | Перед обедом | Перед ужином | Перед сном |
|-----------------|--------------|--------------|------------|
| ИКД | ИКД | ИКД | ИСД |
| ИКД+ИСД | ИКД | ИКД+ИСД | - |
| ИКД+ИСД | ИКД | ИКД | ИСД |
| ИКД+ИСД | ИКД+ИСД | ИКД | ИСД |
| ИКД+ИСД | ИКД | ИКД+ИСД | ИСД |
| ИКД | ИКД | ИКД | ИДД |
| ИКД+ИДД | ИКД | ИКД | - |
| ИКД | ИКД | ИКД+ИДД | - |

Рекомендации по питанию при СД 1 типа

- общее потребление белков, жиров, углеводов не должно отличаться от такового у здорового человека;
- необходима оценка усваиваемых углеводов по системе хлебных единиц (XE) для коррекции дозы инсулина перед едой (табл. 11).

Таблица 11 Таблица хлебных единиц и ориентировочная потребность

| Единицы измерения | Продукты | Количество на 1 ХЕ |
|-------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Хлеб и хлебобулочные изделия* | | |
| 1 кусок | Белый хлеб | 20 г |
| 1 кусок | Черный хлеб | 25 г |
| | Сухари | 15 г |
| | Крекеры (сухое печенье) | 15 г |
| 1 ст. ложка | Панировочные сухари | 15 г |

^{*} Пельмени, блины, оладьи, пирожки, сырники, вареники, котлеты также содержат углеводы, но количество XE зависит от размера и рецепта изделия.

| Макаронные изделия | | | |
|--|------------------------------------|--------|--|
| 1-2 ст. ложки в зависимости от формы изделия | Вермишель, лапша, рожки, макароны* | 15 г | |
| * В сыром виде; в вареном виде 1 XE содержится в 2-4 ст. ложках продукта (50 г), в зависимости от формы изделия. | | | |
| | Крупы, кукуруза, мука | | |
| 1 ст. ложка * | Крупа (любая) | 15 г | |
| 1/2 початка, среднего | Кукуруза | 100 г | |
| 3 ст. ложки | Кукуруза консервированная | 60 г | |
| 4 ст. ложки | Кукурузные хлопья | 15 г | |
| 10 ст. ложек | Попкорн («воздушная» кукуруза) | 15 г | |
| 1 ст. ложка | Мука (любая) | 15 г | |
| 2 ст. ложки | Овсяные хлопья | 20 г | |
| * Сырая крупа; в вареном виде (каша) 1 XE содержится в 2 ст. ложках с горкой (50 г). | | | |
| | Картофель | | |
| 1 штука, средняя | Сырой и вареный картофель | 75 г | |
| 2 ст. ложки | Картофельное пюре | 90 г | |
| 2 ст. ложки | Жареный картофель | 35 г | |
| | Сухой картофель (чипсы) | 25 г | |
| Молок | о и жидкие молочные про | дукты | |
| 1 стакан | Молоко | 250 мл | |
| 1 стакан | Кефир | 250 мл | |
| 1 стакан | Сливки | 250 мл | |
| | Йогурт натуральный | 200 г | |
| Фрукты и ягоды (с косточками и кожурой) | | | |
| 2-3 штуки | Абрикосы | 110 г | |
| 1 штука, крупная | Айва | 140 г | |
| 1 кусок (поперечный срез) | Ананас | 140 г | |
| 1 кусок | Арбуз | 270 г | |
| 1 штука, средний | Апельсин | 150 г | |
| 1/2 штуки, среднего | Банан | 70 г | |

| 7 ст. ложек | Брусника | 140 г |
|-----------------------|--------------------------------|----------|
| 12 штук, небольших | Виноград | 70 г |
| 15 штук | Вишня | 90 Γ |
| 1 штука, средний | Гранат | 170 г |
| 1/2 штуки, крупного | Грейпфрут | 170 г |
| 1 штука, маленькая | Груша | 90 г |
| 1 кусок | Дыня | 100 г |
| 8 ст. ложек | Ежевика | 140 г |
| 1 штука | Инжир | 80 г |
| 1 штука, крупный | Киви | 110 г |
| 10 штук, средних | Клубника | 160 г |
| 6 ст. ложек | Крыжовник | 120 г |
| 8 ст. ложек | Малина | 160 г |
| 1/2 штуки, небольшого | Манго | 110 г |
| 2-3 штуки, средних | Мандарины | 150 г |
| 1 штука, средний | Персик | 120 г |
| 3-4 штуки, небольших | Сливы | 90 г |
| 7 ст. ложек | Смородина | 120 г |
| 1/2 штуки, средней | Хурма | 70 г |
| 7 ст. ложек | Черника | 90 г |
| 1 штука, маленькое | Яблоко | 90 г |
| 1/2 стакана | Фруктовый сок | 100 мл |
| | Сухофрукты | 20 г |
| | Овощи, бобовые, орехи | |
| 3 штуки, средних | Морковь | 200 г |
| 1 штука, средняя | Свекла | 150 г |
| 1 ст. ложка, сухих | Бобы | 20 г |
| 7 ст. ложек, свежего | Горох | 100 г |
| 3 ст. ложки, вареной | Фасоль | 50 г |
| | Орехи | 60-90 г* |
| | * В зависимости от вида. | |
| | Другие продукты | 1 |
| 2 ч. ложки | Сахар-песок | 10 г |
| 2 куска | Сахар кусковой | 10 г |
| 1/2 стакана | Газированная вода на сахаре | 100 мл |
| 1 стакан | Квас | 250 мл |
| | Мороженое | 65 г |
| | Шоколад | 20 г |
| | Мед | 12 г |
| п * | U | |

Примечание. * – в пределах каждой категории мужчины обычно потребляют XE ближе к верхней границе диапазона, женщины – ближе к нижней.

Таблица 12 Ориентировочная потребность в углеводах (XE) в сутки

| Категория пациентов | Количество XE в сутки |
|--|--------------------------|
| Пациенты с близкой к нормальной массой тела* | |
| Тяжелый физический труд Среднетяжелый физический труд | 25-30 |
| Работа «сидячего» типа | 20-22 |
| Малоподвижный образ жизни | 16-18 |
| Пациенты с избыточной массой тела или ожирением | 12-15 |
| Тяжелый физический труд | 20-25 |
| Среднетяжелый физический труд | 15-17 |
| Работа «сидячего» типа | 11-16 |
| Малоподвижный образ жизни | Не менее 10 |
| Пациенты с дефицитом массы тела | 25-30 |

Примечание. * — близкая к нормальной масса тела указывает на адекватность соотношения между питанием пациента и расходом энергии, поэтому эти пациенты, как правило, не нуждаются в рекомендациях по количеству XE в сутки.

Таблица применима только к взрослым больным СД 1 типа и СД 2 типа, получающим инсулин. Для усвоения одной хлебной единицы (10-12 г углеводов) требуется 1-2 ед. инсулина в зависимости от индивидуальной чувствительности. При наличии кетонурии добавляются легкоусвояемые углеводы.

Методика расчета доз короткого инсулина в зависимости от ХЕ

Хлебная единица (XE) — это эквивалент замены углеводсодержащих продуктов по содержанию в них 10-12 г углеводов. 1 XE повышает сахар крови на 1,8-2 ммоль/л и требует введения 1-1,5 ЕД инсулина.

Назначается инсулин короткого действия перед завтраком в дозе 2 ЕД на 1 ХЕ, перед обедом — 1,5 ЕД инсулина на 1 ХЕ, перед ужином — 1,2 ЕД инсулина на 1 ХЕ. Например, 1 ХЕ содержится в 1 кусочке хлеба, 1,5 ст. л. макарон, в 2 ст. л. любой крупы, в 1 яблоке и т.д.

Рекомендации по физической активности при СД 1 типа

- Физическая активность (ФА) повышает качество жизни, но не является методом сахароснижающей терапии при СД 1 типа;
- ФА повышает риск гипогликемии во время и после нагрузки, поэтому основная задача – профилактика гипогликемии, связанной с ФА;
- риск гипогликемий индивидуален и зависит от исходной гликемии, дозы инсулина, вида, продолжительности и интенсивности ФА, а также степени тренированности пациента. Правила профилактики гипо-гликемии являются ориентировочными и должны адаптироваться каждым пациентом эмпирически;
- профилактика гипогликемии при кратковременной ФА (не более 2 часов) дополнительный прием углеводов:
- измерить гликемию перед и после ФА и решить, нужно ли дополнительно принять 1-2 XE (медленно усваиваемых углеводов) до и после ФА;
- при исходном уровне глюкозы плазмы > 13 ммоль/л или если ФА имеет место в пределах 2 часов после еды, дополнительный прием XE перед ФА не требуется;
- 3) в отсутствие самоконтроля необходимо принять 1-2 XE до и 1-2 XE после ФА.
- Профилактика гипогликемии при длительной ФА (более 2 часов) снижение дозы инсулина, поэтому длительные нагрузки должны быть запланированными:
- 1) уменьшить дозу препаратов инсулина короткого и продленного действия, которые будут действовать во время и после ФА, на 20 50%;

- при очень длительной и/или интенсивной ФА: уменьшить дозу инсулина, который будет действовать ночью после ФА, иногда – на следующее утро;
- 3) во время и после длительной ФА: дополнительный самоконтроль гликемии каждые 2-3 часа, при необходимости прием 1-2 XE медленно усваиваемых углеводов (при уровне глюкозы плазмы < 7 ммоль/л) или быстро усваиваемых углеводов (при уровне глюкозы плазмы < 5 ммоль/л).
- Во время ФА нужно иметь при себе углеводы в большем количестве, чем обычно: не менее 4 XE при кратковременной и до 10 XE при длительной ФА.

Больным СД 1 типа, проводящим самоконтроль и владеющим методами профилактики гипогликемий, можно заниматься любыми видами ФА, в том числе спортом, с учетом следующих противопоказаний и мер предосторожности.

- Временные противопоказания к ФА:
- 1) уровень глюкозы плазмы выше 13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или выше 16 ммоль/л даже без кетонурии (в условиях дефицита инсулина ФА будет усиливать гипергликемию);
- 2) гемофтальм, отслойка сетчатки, первые полгода после лазеркоагуляции сетчатки; неконтролируемая артериальная гипертензия; ИБС (по согласованию с кардиологом).
- Осторожность и дифференцированный подход к выбору вида ФА при:
- занятиях видами спорта, при которых трудно купировать гипогликемию (подводное плавание, дельтапланеризм, серфинг и т.д.);
- нарушении распознавания гипогликемии;
- дистальной нейропатии с потерей чувствительности и вегетативной нейропатии (ортостатическая гипотония, артериальная гипертония);

- нефропатии (возможность повышения АД);
- непролиферативной (возможность повышения АД), препролиферативной (противопоказана ФА с резким повышением АД, бокс, ФА высокой интенсивности и продолжительности) и пролиферативной ДР (то же плюс бег, поднятие тяжестей, аэробика; ФА с вероятностью травмы глаза или головы мячом, шайбой и т.д.).

Таблица 13 **Критерии контроля СД 1 типа**

| Контроль | Недиабетический | Адекватный | Неадекватный |
|------------------------|----------------------|------------------------|--------------|
| глюкозы | уровень | уровень | уровень |
| $HbA_{1c}(\%)$ — норма | <6,1 | 6,2-7,5 | >7,5 |
| до 6,05 | | | |
| (исследование | | | |
| DCCT) | | | |
| Самоконтроль | | | |
| глюкозы крови, | | | |
| моль/л: | | | |
| натощак/перед | 4-5 | 5,1-6,5 | >6,5 >9 |
| едой | 4-7,5 | 7,6-9 | >9 |
| после еды | | | |
| пред сном | 4-5 | 6-7,5 | >7,5 |
| Контроль | Низкий риск | Риск | Высокий риск |
| липидов | | | |
| Общий | < 4,8 | 4,8-6 | > 6 |
| холестерин, | | | |
| моль/л | | | |
| ЛПНП | < 3 | 3-4 | >4 |
| холестерин, | | | |
| моль/л | | | |
| ЛПВП холесте- | >1,2 | 1-1,2 | < 1 |
| рин, моль/л | | | |
| Триглицериды | < 1,7 | 1,7-2,2 | > 2,2 |
| Контроль АД | | | |
| При нормальной | < 135/85 | | |
| экскреции альбу- | | | |
| мина, мм рт. ст | | | |
| При ненормаль- | < 135/80 или ниже, е | сли это <u>достижи</u> | IMO |
| ной экскреции | | | |
| альбумина, | | | |
| мм рт. ст. | | | |

Таблица 14 **Мониторинг больных СД 1 типа без осложнений**

| Показатель | Частота обследования |
|---|--|
| Самоконтроль гликемии | Не менее 4 раз ежедневно! |
| Гликированный гемоглобин HbA1c | 1 раз в 3 мес. |
| Непрерывное мониторирование уровня глюкозы крови (CGM) | По показаниям |
| Общий анализ крови | 1 раз в год |
| Общий анализ мочи | 1 раз в год |
| Микроальбуминурия | 1 раз в год |
| Биохимический анализ крови (белок, общий холестерин, ХЛВП, ХЛНП, триглицериды, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевина, креатинин, калий, натрий, расчет СКФ) | 1 раз в год (при отсутствии изменений) |
| Контроль АД | При каждом посещении врача. При наличии артериальной гипертонии — самоконтроль 2-3 раза в день |
| ЭКГ | 1 раз в год |
| Осмотр ног и оценка чувствительности | Не реже 1 раза в год, по показаниям –чаще |
| Проверка техники и осмотр мест инъекций инсулина | Не реже 1 раза в 6 мес. |
| Осмотр офтальмолога (офтальмоскопия с широким зрачком) | 1 раз в год, по показаниям – чаще |
| Консультация невролога | По показаниям |
| Рентгенография органов грудной клетки | 1 раз в год |

При появлении признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

1.6. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

СД 2 типа — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

Факторы риска развития СД 2 типа

- возраст ≥ 45 лет;
- избыточная масса тела и ожирение (ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$);
- семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2 типа);
- привычно низкая физическая активность;
- нарушение гликемии натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе;
- гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
- артериальная гипертензия (≥ 140/90 мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия);
- холестерин ЛПВП ≤ 0.9 ммоль/л и/или уровень триглицеридов ≥ 2.82 ммоль/л;
- синдром поликистозных яичников;
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний.

Предиабет

- нарушенная гликемия натощак;
- нарушенная толерантность к глюкозе;
- сочетание НГН и НТГ.

Принципы лечения СД 2 типа

- питание;
- физическая активность;
- сахароснижающие препараты;
- обучение и самоконтроль;
- хирургическое лечение (бариатрия) при морбидном ожирении.

Рекомендации по питанию при СД 2 типа

- 1. Питание должно быть частью терапевтического плана и способствовать достижению метаболических целей при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии. В то же время, поскольку питание является важной составляющей образа жизни и оказывает сильное влияние на качество жизни, при формировании рекомендаций по питанию должны учитываться персональные предпочтения. В целом речь идет не о жестких диетических ограничениях, которые трудно реализовать на долгосрочной основе, а о постепенном формировании стиля питания, отвечающего актуальным терапевтическим целям.
- 2. Всем пациентам с избыточной массой тела / ожирением рекомендуется ограничение калорийности рациона с целью умеренного снижения массы тела. Это обеспечивает положительный эффект в отношении гликемического контроля, липидов и артериального давления, особенно в ранний период заболевания. Достижение снижения массы тела наиболее эффективно при одновременном применении физических нагрузок и обучающих программ.
- 3. Резкие, нефизиологические ограничения в питании и голодание противопоказаны.
- 4. Идеального процентного соотношения калорий из белков, жиров и углеводов для всех пациентов с СД не существует. Рекомендации формируются на основе анализа актуального образца питания и метаболических целей. Как правило, полезным для снижения массы тела может быть максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и сахаров; умеренное (в размере половины привычной порции) продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков; неограниченное потребление продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей).

- 5. Учет потребления углеводов важен для достижения хорошего гликемического контроля. Если пациент с СД 2 типа получает инсулин короткого действия, оптимальным подходом является обучение подсчету углеводов по системе «хлебных единиц». В других случаях может быть достаточно практически-ориентированной оценки.
- 6. С точки зрения общего здоровья следует рекомендовать потребление углеводов в составе овощей, цельнозерновых, молочных продуктов в противовес другим источникам углеводов, содержащих дополнительно насыщенные или трансжиры, сахара или натрий. Важно также включать в рацион продукты, богатые моно- и полиненасыщенными жирными кислотами (рыба, растительные масла).
- 7. Не доказана польза от употребления в виде препаратов витаминов (в отсутствие признаков авитаминоза), антиоксидантов, микроэлементов, а также каких-либо пищевых добавок растительного происхождения при СД.
- 8. Допустимо умеренное потребление некалорийных сахарозаменителей.
- 9. Употребление алкогольных напитков возможно в количестве не более 1 условной единицы для женщин и 2 условных единиц для мужчин в сутки (но не ежедневно) при отсутствии панкреатита, выраженной нейропатии, гипертриглицеридемии, алкогольной зависимости. Одна условная единица соответствует 15 г этанола, или примерно 40 г крепких напитков, или 140 г вина, или 300 г пива. Употребление алкоголя увеличивает риск гипогликемии, в том числе отсроченной у тех пациентов, которые получают секретагоги и инсулин. Необходимо обучение и постоянный контроль знаний о профилактике гипогликемий.

Рекомендации по физической активности

- 1. Регулярная ФА при СД 2 типа улучшает компенсацию углеводного обмена, помогает снизить и поддержать массу тела, уменьшить инсулинорезистентность и степень абдоминального ожирения, способствует снижению гипертриглицеридемии, повышению сердечнососудистой тренированности.
- 2. ФА подбирается индивидуально с учетом возраста больного, осложнений СД, сопутствующих заболеваний, а также переносимости.
- 3. Рекомендуются аэробные физические упражнения продолжительностью 30-60 минут, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю. Суммарная продолжительность не менее 150 минут в неделю.

У больных СД 2 типа, получающих инсулин или пероральные сахароснижающие препараты, стимулирующие секрецию инсулина (и крайне редко — другие сахароснижающие средства), ФА может вызвать гипогликемию.

Медикаментозная терапия

Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии

- 1. Основа лечения изменение образа жизни: рациональное питание и повышение физической активности.
- 2. Стратификация лечебной тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c, выявленного при постановке диагноза СД 2 типа.
- 3. Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA1c осуществляется каждые 3 мес. Оценка темпа снижения HbA1c.
- 4. Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (т.е. при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) выполняется не позднее чем через 6 мес.

Медикаментозное лечение сахарного диабета

- I. Пероральные сахароснижающие средства:
- 1. Секретагоги:
 - производные сульфонилмочевины;
 - меглитиниды.
- 2. Сенситайзеры:
 - бигуаниды;
 - тиазолидиндионы.
- 3. Препараты с другим механизмом действия:
 - ингибиторы альфа-гликозидазы;
 - агонисты глюкагонподобного пептида 1;
 - ингибиторы дипептидилпептидазы 4;
 - ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа.
- 4. Комбинированные препараты.
- II. Инсулинотерапия (ультракороткого, короткого, среднего, длительного действия).

При беременности, грудном вскармливании применение сахароснижающих препаратов (производные сульфонилмочевины и меглитиниды; блокаторы альфа-глюкозидазы; бигуаниды; тиазолидиндионы; агонисты глюкагонподобного пептида 1; ингибиторы дипептидилпептидазы 4; комбинированные препараты) противопоказано!

В период беременности коррекция гликемии при СД 1 и 2 типа проводится только с помощью дието- и инсулинотерапии!

Во время беременности запрещается использование биоподобных инсулиновых препаратов, не прошедших полную процедуру регистрации лекарственных средств и дорегистрационных клинических испытаний у беременных.

Таблица 15 **Группы сахароснижающих препаратов и механизм их действия**

| Группы препаратов | Механизм действия | | |
|----------------------------------|---|--|--|
| Препараты сульфонилмочевины (CM) | • стимуляция секреции инсулина | | |
| Глиниды (меглитиниды) | • стимуляция секреции инсулина | | |
| Бигуаниды (метформин) | • снижение продукции глюкозы | | |
| | печенью | | |
| | • снижение инсулинорезистент- | | |
| | ности мышечной и жировой ткани | | |
| Тиазолидиндионы (глитазоны) ТЗД | • снижение инсулинорезистент- | | |
| | ности мышечной и жировой ткани | | |
| | • снижение продукции глюкозы | | |
| Hereigenan | печенью | | |
| Ингибиторы а-глюкозидазы | Замедление всасывания углеводов в | | |
| Агонисты рецепторов | кишечнике глюкозозависимая стимуляция | | |
| глюкагоноподобного пептида – 1 | секреции инсулина | | |
| $(a\Gamma\Pi\Pi - 1)$ | • глюкозозависимое снижение | | |
| , | секреции глюкагона и уменьшение | | |
| | продукции глюкозы печенью | | |
| | • замедление опорожнения | | |
| | желудка | | |
| | • снижение веса | | |
| | • уменьшение потребления пищи | | |
| Ингибиторы дипептидилпептидазы | • глюкозозависимая стимуляция | | |
| 4 (глиптины) (иДПП – 4) | секреции инсулина | | |
| | • глюкозозависимое снижение | | |
| | секреции глюкагона | | |
| | • снижение продукции глюкозы | | |
| | печенью | | |
| | • умеренное замедление | | |
| | опорожнения желудка | | |
| | • нейтральное действие на массу тела | | |
| Ингибиторы натрий-глюкозного | • снижение концентрации глюкозы | | |
| контраспортера 2 типа (SGLT2) | в крови за счет снижения | | |
| r (~ 0 = 1 =) | реабсорбции глюкозы в | | |
| | проксимальных почечных канальцах | | |
| | • снижение массы тела | | |
| | • инсулиннезависимый механизм | | |
| | действия | | |
| Инсулины | • все механизмы, свойственные | | |
| | эндогенному инсулину | | |

| | Глипизид с контролируемым высвобождением | Глибенез ретард (5; 10) | 5-20 | 1 | 24 |
|---------------|--|--|----------|-----|-------|
| Глиниды | Репаглинид | НовоНорм (0,5; 1; 2) | 0,5-16 | 3-4 | 3-4 |
| (меглитиниды) | Натеглинид | Старлинкс (60; 120; 180) | 120-480 | 3-4 | 3-4 |
| Бигуаниды | Метформин | Сиофор (500; 850; 1000) Глюкофаж (500; 850; 1000) Багомет (500; 850) Глиформин (250; 500; 850; 1000) Метфогамма (500; 850; 1000) Метформин — Рихтер (500; 850) Метоспанин (500) НовоФормин (500; 850; 1000) Софамет (500; 850; 1000) Ланжерин (500; 850; 1000) | 500-3000 | 1-3 | 8-12 |
| | Метформин пролонгированного действия | Гликофаж лонг (500) Метадиен (500) | 500-3000 | 1-2 | 12-24 |

| Тиазолидиндионы (глитазоны) | Пиоглитазон | Актос (15; 30;45) Диабат-норм (15; 30) Пиоглар (15; 30; 45) Пиоглит (15; 30) Астрозон (30) Амальвия (15; 30; 45) Диаглитазон (15; 30; 45) | 15-45 | 1 | 16-24 |
|---|-----------------------------|---|-----------|-----|-------|
| | Росиглитазон | Авандия (1; 2; 4; 8) Роглит (2; 4; 8) | 2-8 | 1-2 | 12-24 |
| Агонисты рецепторов глюкагоноподобного | Эксенатид | Баета (5,10 мкг) для п/к инъекций | 10-20 мкг | 2 | 12 |
| пептида – 1 (аГПП – 1) | Лираглутид | Виктоза (0,6; 1,2; 1,8), для п/к инъекций | 0,6-1,8 | 1 | 24 |
| II | Ситаглиптин | Янувия (25; 50; 100) | 25-100 | 1 | 24 |
| Ингибиторы | Вилдаглиптин | Галвус (50) | 50-100 | 1-2 | 16-24 |
| депиптедилпепти- дазы – 4 (глиптины, | Саксаглиптин | Онглиза (2; 5; 5) | 2,5-5 | 1 | 24 |
| дазы – 4 (глиптины, и ДПП - 4) | Линаглиптин | Тражента (5) | 5 | 1 | 24 |
| и діпі - т) | Алоглиптин | Випидия (12,5; 25) | | 1 | 24 |
| Ингибиторы натрий- | Дапаглифлозин | Форсига (5; 10) | 5-10 | 1 | 24 |
| глюкозного | Канаглифлозин | Инвокана (100; 300) | 100-300 | 1 | 24 |
| контранспортера 2-го типа (SGLT2) | Эмпаглифлозин | Джардинс (10; 25) | 10 - 25 | 1 | 24 |
| Ингибиторы а-глюкозидаз | Акарбоза | Глюкобай (50; 100) | 150-300 | 3 | 6-8 |
| Комбинированные препараты | Глибенкламид + метформин | Глибомет (2,5/400) Глюкованс (2,5/500; 5/500) | - | 1-2 | 16-24 |

| | Багомет Плюс (2,5/500; 5/500) Глюкофаст (2,5/400) Метглиб (2,5/400) | | | |
|--|--|---|-------|-------|
| Гликлазид + метф | ормин Глимекомб (80/400) | - | 1-2 | 16-24 |
| Глимепирид метформин | $\mathbf{I} \mathbf{\Delta} \mathbf{M} \mathbf{a} \mathbf{n} \mathbf{M} \mathbf{I} \mathbf{M} \mathbf{I} \mathbf{I} \mathbf{I} \mathbf{I} \mathbf{J} \mathbf{n} \mathbf{G} \mathbf{G}$ | 1 | 1 - 2 | 24 |
| Росиглитазон метформин | | - | 1-2 | 12-24 |
| Глимепирид росиглитазо | A ванлаглим (4/4: 4/8) | - | 1 | 24 |
| Вилдаглипнин метформин | 2 | - | 1-2 | 16-24 |
| Ситаглипин метформин | | - | 1-2 | 24 |
| Саксаглиптин метформин пролонгировани действия | Комбоглиз пролонг | - | 1 | 24 |

Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов

| Группа | руппа Снижение НЬА1с Преимущества Недостатки | | жающих препаратов Примечания | |
|--|--|---|--|--|
| препаратов | на монотерапии | | , , | • |
| • | Сред | ства, влияющие на инсули | норезистентность | |
| Бигуаниды - метформин - метформин пролонгированного действия | 1,0-2,0% | - низкий риск гипогликемии; - не влияет на массу тела; - улучшает липидный профиль; - доступен в фиксированных комбинациях (с СМ и ДПП - 4); - снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа и ожирением; - снижает риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ; - потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с СМ); - низкая цена | - желудочно- кишечный дискомфорт; - риск развития лактатацидоза (редко); - риск развития дефицита витамина В12 при длительном приеме | Противопоказаны: - при СКФ <45 мл/мин; - при печеночной недостаточности; - остром коронарном синдроме; - заболеваниях, сопровождающихся гипоксией; - алкоголизме; - ацидозе любого генеза; - беременности и лактации. Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгенконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств |

| Тиазолидин- | 0,5-1,4% | - снижение риска | - прибавка массы тела; | Противопоказаны: |
|----------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| дионы: | | макрососудистых | - периферические | - при заболеваниях печени; |
| - пиоглитазон | | осложнений | отеки; | - отеках любого генеза; |
| - росиглитазон | | (пиоглитазон); | - увеличение риска | - сердечной недостаточности |
| | | - низкий риск | переломов трубчатых | любого функционального класса; |
| | | гипогликемии; | костей у женщин; | - остром коронарном синдроме; |
| | | - улучшение липидного | - медленное начало | - ИБС в сочетании с приемом |
| | | спектра крови; | действия; | нитратов; |
| | | - потенциальный | - высокая цена | - кетоацидозе; |
| | | протективный эффект в | | - в комбинации с инсулином (за |
| | | отношении β-клеток; | | исключением подтвержденных |
| | | - снижение риска развития | | случаев выраженной |
| | | СД 2 типа у лиц с НТГ | | инсулинорезистентности); |
| | | | | - при беременности и лактации |
| | $\mathbf{C}_{\mathbf{l}}$ | редства, стимулирующие се | екрецию инсулина (секр | етагоги) |
| Препараты | 1,0-2,0% | - быстрое достижение | - риск гипогликемии; | Противопоказаны: |
| сульфонил- | | сахароснижающего | - быстрое развитие | - при почечной (кроме гликлазида, |
| мочевины: | | эффекта; | резистентности; | глимепирида и гликвидона) и |
| - гликлазид | | - опосредованное | - прибавка массы тела; | печеночной недостаточности; |
| - гликлазид MB | | снижение риска | - нет однозначных | - кетоацидозе; |
| - глимепирид | | микрососудистых | данных по сердечно- | - беременности и лактации |
| - гликвидон | | осложнений; | сосудистой | |
| - глипизид | | -нефро- и | безопасности, особенно | |
| - глипизид | | кардиопротекция | в комбинации с | |
| ретард | | (гликлазид МВ); | метформином | |
| - глибенкламид | | - низкая цена | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

| | | Средства с инкрет | гиновой активностью | |
|--|----------|--|---|---|
| Ингибиторы ДПП - 4: - ситаглиптин - вилдаглиптин - саксаглиптин - линаглиптин - алоглиптин - гозоглиптин | 0,5-1,0% | - низкий риск гипогликемии; - не влияют на массу тела; - доступны в фиксированных комбинациях с метформином; - потенциальный протективный эффект в отношении ß-клеток | - потенциальный риск панкреатитов (не подтвержден); - высокая цена | Возможно применение на всех стадиях ХБП, включая терминальную с соответствующим снижением дозы (линаглиптин без снижения дозы). С осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности (кроми саксаглиптина, линаглиптина), сердечной недостаточности. Противопоказаны при кетоацидозе; беременности и лактации |
| Агонисты рецепторов ГПП - 1: - эксенатид - эксенатид пролонгированного действия* -лираглутид -ликсисенатид -дулаглутид | 0,8-1,8% | - низкий риск гипогликемии; - снижение массы тела; - снижение АД; - снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с подтвержденными ССЗ (лираглутид**); - потенциальный протективный эффект в отношении ß-клеток | - желудочно-кишечный дискомфорт; - формирование антител (преимущественно на эксенатиде); - потенциальный риск панкреатита (не подтвержден); - инъекционная форма введения; - высокая цена | Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности; - кетоацидозе; - беременности и лактации |

^{*} Регистрация в РФ планируется в 2017 г.

^{**} Исследования сердечно-сосудистой безопасности других препаратов класса аГПП-1 продолжаются.

| Средства, блокирующие всасывание глюкозы в кишечнике | | | | | | | |
|--|----------|---|--|---|--|--|--|
| Ингибиторы альфа- гликозидаз: акарбоза | 0,5-0,8% | - не влияет на массу тела; - низкий риск гипогликемии; - снижают риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ | - желудочно-кишечный дискомфорт; - низкая эффективность; - прием 3 раза в сутки | Противопоказан: - при заболеваниях ЖКТ; - почечной и печеночной недостаточности; - кетоацидозе; - беременности и лактации | | | |
| | | Средства, ингибирующие р | еабсорбцию глюкозы в і | 10 4Ках | | | |
| Ингибиторы НГЛТ-2: - дапаглифлозин - эмпаглифлозин - канаглифлозин | 0,8-0,9% | - низкий риск гипогликемии; - снижение массы тела; - эффект не зависит от наличия инсулина в крови; - умеренное снижение АД; - снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций по поводу ХСН у лиц с подтвержденными ССЗ* (эмпаглифлозин) | - риск урогенитальных инфекций; - риск гиповолемии; - риск кетоацидоза; - высокая цена | Противопоказаны: - при кетоацидозе; - беременности и лактации; - снижении СКФ < 60 мл/мин (дапаглифлозин), СКФ < 45 мл/мин (эмпаглифлозин, канаглифлозин). Требуется осторожность при назначении: в пожилом возрасте (см. инструкцию к применению); при хронических урогенитальных инфекциях; при приеме мочегонных средств. Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгенконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств | | | |

| Инсулины | | | | | | | |
|----------------|----------|-------------------------|------------------------|------------------------|--|--|--|
| Инсулины: | 1,5-3,5% | - выраженный | - высокий риск | Нет противопоказаний и | | | |
| - человеческие | | сахароснижающий | гипогликемии; | ограничений в дозе. | | | |
| - аналоги | | эффект; | - прибавка массы тела; | | | | |
| | | - снижает риск микро- и | - требует частого | | | | |
| | | макрососудистых | контроля гликемии; | | | | |
| | | осложнений. | - инъекционная форма; | | | | |
| | | | - относительно высокая | | | | |
| | | | цена. | | | | |

Алгоритмы фармакотерапии больных СД 2 типа в зависимости от уровня HbA1c в дебюте заболевания

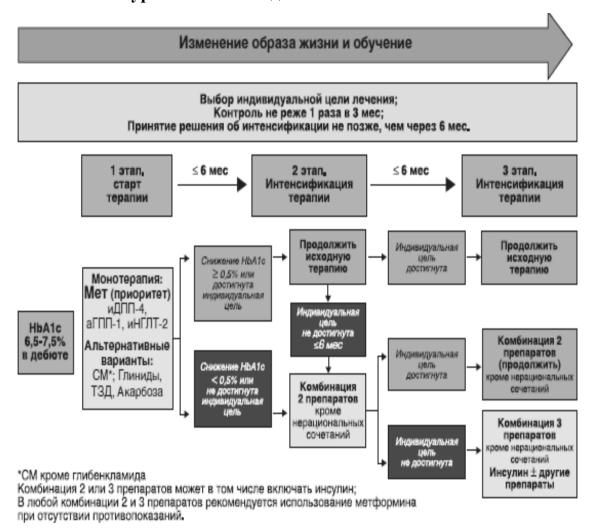


Рис. 1. Стратификация лечебной тактики при уровне HbA1c в дебюте 6.5-7.5%.

Комментарий. В этой клинической ситуации начинать лечение можно с монотерапии. Метформин назначается как препарат первого ряда. При непереносимости (или противопоказаниях к метформину) могут быть назначены в качестве монотерапии средства с минимальным риском гипогликемий (иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2); при наличии ожирения и артериальной гипертензии предпочтительны аГПП-1 и иНГЛТ-2. В связи с эффективным снижением массы тела и уровня систолического АД иНГЛТ-2 оказывают сахароснижающий эффект независимо от наличия инсулина в крови, однако не должны использоваться при состояниях с выраженной инсулиновой недостаточностью. При непереносимости или

противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов. Эффективным считается темп снижения HbA1c > 0,5% за 6 мес. наблюдения.

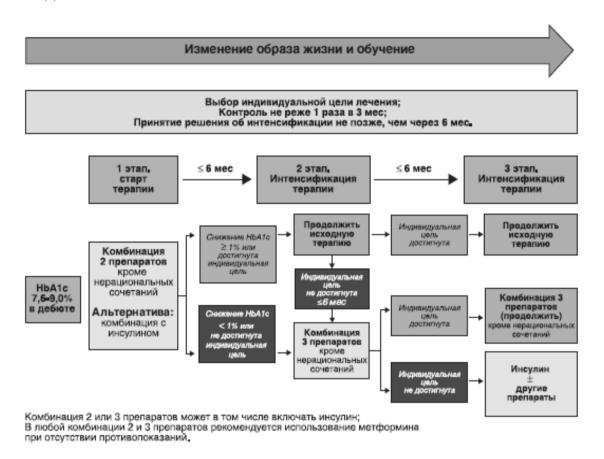
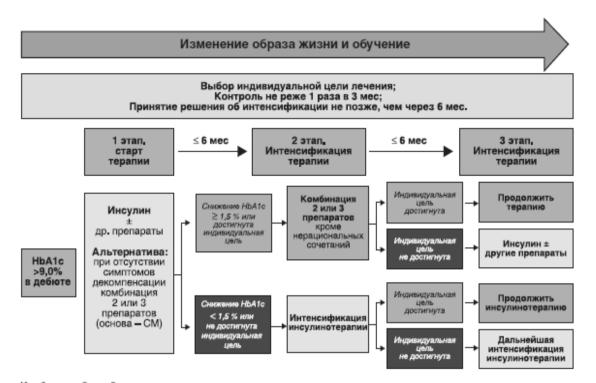


Рис. 2. Стратификация лечебной тактики при уровне HbA1c в дебюте 7,6-9,0%.

Комментарий. В данной ситуации начинать лечение рекомендуется с комбинации 2 сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни. Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий. Кроме того, с целью персонализации терапии при выборе различных комбинаций сахароснижающих препаратов необходимо учитывать доминирующую клиническую проблему. Эффективным считается темп снижения HbA1c > 1,0% за 6 мес. наблюдения.



Комбинация 2 или 3 препаратов может в том числе включать инсулин; В любой комбинации 2 и 3 препаратов рекомендуется использование метформина при отсутствии противопоказаний.

Рис. 3. Стратификация лечебной тактики при уровне HbA1c в дебюте > 9.0%.

Комментарий. Данная ситуация характеризует наличие выраженной глюкозотоксичности, для снятия которой необходимо начинать инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с ПССП), в дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии.

Если в «дебюте» заболевания определяется уровень HbA1c более 9%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта — комбинации 2 или 3 сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития гипергликемии. Эффективным считается темп снижения HbA1c ≥ 1,5% за 6 мес. наблюдения.

 Таблица 18

 Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов

| | Метформин | иДПП-4 | СМ/ глиниды | ТЗД | иНГЛТ-2 | аГПП-1 | Базальный инсулин# | Инсулин короткого действия# |
|-----------------------------------|-----------|--------|----------------|-----|---------|--------|-----------------------|-----------------------------------|
| Метформин | | + | + | + | + | + | + | + |
| иДПП-4 | + | | + | + | + | HP | + | HP |
| СМ/глиниды | + | + | | + | + | + | + | HP |
| ТЗД | + | + | + | | + | + | HP* | HP⁺ |
| иНГЛТ-2 | + | + | + | + | | +** | + | + |
| аГПП-1 | + | HP | + | + | +** | | + | HP |
| Базальный инсулин# | + | + | + | HP* | + | + | | + |
| Инсулин короткого действия# | + | HP | HP | HP* | + | HP | + | |

Примечания: + — рациональная комбинация; НР нерациональная комбинация; * — за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности; ** — не внесена в инструкцию; # — включая аналоги инсулина.

Таблица 19 Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы

| Проблема | Рекомендованы (приоритет) | Безопасны/нейтральны | Не рекомендованы |
|---|---|---|--|
| Подтвержденные сердечно- сосудистые заболевания ¹ (кроме сердечной недостаточности) | • иНГЛТ-2 (эмпа- глифлозин²) • аГПП-1 (лираглутид) | • метформин • СМ • иДПП-4 • аГПП-1 • иНГАТ-2 ³ • ТЗД • акарбоза • инсулины | • СМ (глибенкламид) |
| Сердечная недостаточность | • иНГЛТ-2 (эмпа- глифлозин²) | метформин иДПП-4 «ППП-1 иНГЛТ-2 ³ «карбоза инсулины (осторожность на старте) | • СМ(глибенкламид) • ТЗД • иДПП-4 (саксаглиптин) |
| ХБП С 1-3а (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м²) | иНГЛТ-2 (эмпа- глифлозин²) СМ (гликлазид МВ) аГПП-1 (лираглутид) | метформин СМ ТЗД иДПП-4 аППП-1 иНГАТ-2³ (дапаглифлозин не рекомендован при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) инсулины акарбоза | • СМ(глибенкламид при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) |
| ХБП С 36-5 (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²) | | • иДПП-4 • инсулины | • СМ (глибенкламид) • метформин • иНГЛ-Т-2 • аГПП-1 (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) • ТЗД • акарбоза • иДПП-4 (гозоглиптин) |
| Ожирение | • метформин • аГПП-1 • иНГЛТ-2 | • иДПП-4 • акарбоза | Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта) • СМ • ТЗД • инсулины |

Примечания: 1 — имеется ввиду наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного или нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без); 2 — по данным исследования ЕМРА-REG OUTCOME; 3 — исследования сердечно-сосудистых и почечных аспектов безопасности других препаратов класса иНГЛТ-2 продолжаются.

Важным аспектом лечения больных СД 2 типа является профилактика сердечно-сосудистых катастроф, которые являются причиной смерти почти у половины пациентов (46%) с указанной патологией (Государственный регистр СД, ФГБУ ЭНЦ «Программа клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета территории РФ». Аналитический отчет за 2015 г). В связи с чем поиск кардиопротективных свойств у гипогликемических средств является чрезвычайно актуальным. Создание новых классов гипогликемических препаратов позволяет решать данную проблему. Ярким примером могут служить результаты рандомизированного, двойного слепого исследования EMPA-REG OUTCOME, в котором оценивалась эффективность и безопасность эмпаглифлозина, ингибитора SGLT2, в отношении сердечнососудистых исходов у пациентов с СД 2 типа и установленными сердечнососудистыми заболеваниями по сравнению с плацебо и стандартным лечением. Исследование EMPA-REG OUTCOME продемонстрировало, что терапия эмпаглифлозином в течение более 3,1 года медианы наблюдения и follow-up периода привела к снижению комбинированной точки (случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода) на 14% и сердечно-сосудистой 38%. Эмпаглифлозин снижал смертности на количество

госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) на 35%, увеличивал выживаемость за счет уменьшения общей смертности на 32%.

Следует также отметить, что сахароснижающая эффективность ингибиторов SGLT2 теряется при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), но положительные почечные и сердечно-сосудистые преимущества эмпаглифлозина по сравнению с плацебо не снижаются в группе пациентов с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² и сравнимы с группой пациентов с СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м². Имеют ли другие ингибиторы SGLT2 аналогичные эмпаглифлозину эффекты у пациентов высокого риска в настоящее время неизвестно.

Вышеуказанные данные позволили включить как в российские, так и зарубежные рекомендации по лечению пациентов с СД 2 типа положение о том, что «у больных СД, страдающих ССЗ, применение иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин) уменьшает общую и сердечно-сосудистую смертность (исследования сердечно-сосудистой безопасности других препаратов этого класса продолжаются). При лечении такой категории больных иНГЛТ-2 раньше, особенно у следует назначать как онжом сопутствующей сердечной недостаточностью (клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи сахарным диабетом» под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, 8-й выпуск, 2017); «Эмпаглифлозин рассматривать у пациентов с СД 2 для предотвращения или отсрочки наступления СН и для продления жизни» (Рекомендации Европейского Общества Кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2016. European Heart Journal – 2016-37, 2129-2200).

Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило новое показание к применению препарата Джардинс® (эмпаглифлозин): снижение риска сердечно-сосудистой смерти у взрослых пациентов с

сахарным диабетом 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском (Джардинс® (эмпаглифлозин), инструкция к применению от 07.12.2016).

Джардинс® (эмпаглифлозин) показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения:

- общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности;
- сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности.
- * Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).



раткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРЦИНС[©]

Три необходимости применения эмпатифлозина в период грудного всхармливания кормление грудью спедует прекратить. Способ применения и дозы. Монотералия или комбинированияя тералия. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка тогорин обмена веществ и плания: типотликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином). Частые. Инфекционные и паразитарные заболевания: вагинальный кандидоз, вульвоватинит, баланит и другие генитальные Нарушения со сторым почек и мизевыводящих путей: дизурия. Особые у казания. Препарат ДЖАРДИНС в рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В препарате ДЖАРДИНС в дозировке 10 мг егистрационное удостоверение: ЛП-002735. Торговое наименование: ДХАРДИНС Международное непатентованное наименование: эмпатлифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав. 1 таблетка, покрытая иленочной оболочкой, содержит: активное вещество: эмпатлифлозин — 10 мг/25 мг. Фармакотералевтическая группа. Гилогликемическое средство для перорального применения — ингибитор натрийзависимого переносчика глискозы 2 типа. Код АТХ. АТОВХТ2. оказания к применению. Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотералии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду зердено-состристой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противолоказания. Повышенная чувствительность, к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; радкие наследственные авущения (дефици лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); почечная недостаточность при стойкой СКО <45 мл/мин/1,73 м²; беременность и период трудного вскармливания; возраст старше 85 лет; применение в комбинации з аналогами глюкогоноподобного петтида 1 (ГПП-1) (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности), детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). С осторожностью. Пациенты с риском зазвития иповолемии Іприменение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе), при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; возраст старше 75 лет, применение в комбинации производными сульфонилмочевины или инсулином; инфекции мочеполовой системы; диета с низким содержанием углеводов; диабетический кетоацидоз в знамнезе; низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. Применение при 1 раз в день, внуть. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг 1 раз в день). Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Тациентай с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется. Побочное действие. Общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпатлифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипо- гликемия, отмечавшаяся при применении эмпатиифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпатиифлозин в влаефоконтролиромых исследованиях, представлены с указанием их абсолютной частоты. Категории частоты определяются следующим образом: очень частые (э1/10), частые (от >1/10), нечастые (от >1/100) до <1/100). Вчень частые (от >1/100) до <1/100). инфеции, инфеции мочевыводящих путей. Наришения со стороны кожи и подкожной клетчатин: эуд, Наришения со стороны почек и мочевыводящих путей: учащенное мочевыводящих путей. Общие расстройства: жажда. Нечастые. Сосудистые нарушения: гиповоления. годержится 1625 мг лактовы, а в дозировке 25 мг содержится 113 мг лактовы, поэтом, препарат не следует применять пациентам с такими редкими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактовы, глюкозо-галактозная мальабоорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпатлифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Применение эмпатлифлозина в дозе 25 мг не приводит к удлинению интервала ОТ. При совместном применении беременности и в период трудного вскариливания. Применение эмпатиифлозина во время беременности противолоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противолоказано приниматься независимо от приема пищи в любое время дня Действия при пропуске приема пищи в любое время дня Действия при пропуске приниматься независимо от приема принять препарат, как только он об этом вспомнит спедует принимать двойную дозу в 1 день. Особые гриппы пационтар. Пационтар. Пационтар. С почечной недостаточностью с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² применять препарат не рекомендуется. Пационтам с СКФ более 45 мл/мин/1,73 м² коррекции дозы не требуется. Истовия хранения. При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности. З года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. Условия отлуска. По рецепту. Полная информация представлена в инструкции оказан пациентам с скартным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риссом* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистой сосудистым сердечно-сосудистым сердечно-сосудистой смертности. непераносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипотликемическими средствами, включая инсулин, когда применаемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля регратата ДХАРДИНС с производным сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины из-за риска развития гипотликемии. Эмпаглифлозин не изучался в комбинации с аналогами ГППто медицинскому применению.

Выский еврдечне-сокранителый рикс определен как каличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний. ИБС (инфаркт миксарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением оронарных сосудов); ишемический или гемаррагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без)

125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16A, стр. 3 Тел.: +7 (495) 544 5044; 8 800 700 9993; факс: +7 (495) 544 5620 E-mail: info.rudboehringer-ingelheim.com www.boehringer-ingelheim.com



Инсулинотерапия больных СД 2 типа

С момента установления диагноза больные СД 2 типа должны быть осведомлены о возможном назначении инсулина с учетом прогрессирующего течения заболевания.

Показания к проведению инсулинотерапии при СД 2 типа:

- 1) у лиц с впервые выявленным СД 2 типа при уровне HbA1c> 9% и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации (возможно временное назначение инсулинотерапии);
- 2) у лиц с анамнезом СД 2 типа при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов или их комбинаций;
- 3) при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;
- 4) при кетоацидозе;
- 5) при необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

Таблица 20 Общие рекомендации по выбору режима инсулинотерапии при СД 2 типа

| Образ жизни | Течение | Выбор режима |
|----------------------|-------------------|---------------------------|
| | заболевания | инсулинотерапии |
| • Пациент неохотно | Неэффективность | Аналог инсулина |
| обсуждает | диеты и | длительного действия |
| необходимость начала | максимальной дозы | 1-2 раза в день или |
| инсулинотерапии / | других | сверхдлительного действия |
| проявляет готовность | сахароснижающих | 1 раз в день + ПССП / |
| использовать | препаратов и их | аГПП-1 |
| наиболее простой | комбинаций | • инсулин средней |
| режим | • уровень НьА1с | продолжительности |
| инсулинотерапии | выше целевого на | действия (НПХ) 1-2 раза в |

| размеренный образ жизни низкая физическая активность живет один не может справляться с интенсивным режимом инсулинотерапии | 1,0-1,5% • гипергликемия натощак Неэффективность диеты и максимальной дозы других сахароснижающих препаратов и их комбинаций • уровень HbA1c выше целевого более чем на 1,5% • гипергликемия натощак | день + ПССП / аГПП-1 Готовая смесь аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия 1-2 раза в день ± ПССП* • готовая смесь инсулина короткого действия и средней продолжительности действия (НПХ) 1-2 раза в день ± ПССП* • готовая комбинация аналога инсулина |
|--|---|--|
| | и после еды | сверхдлительного действия и аналога инсулина ультракороткого действия 1-2 раза в день ± ПССП* |
| активный образ жизни физические нагрузки, занятия спортом мотивация к самоконтролю способность справляться с требованиями к режиму инсулинотерапии и частоте инъекций | Уровень НbА1с выше целевого более чем на 1,5% Гипергликемия натощак и после еды | Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином • инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2-3 раза в день + инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП* |

Примечание. * - кроме нерациональных комбинаций.

Показания для интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа:

• отсутствие достижения индивидуальных целей терапии на предшествующем режиме инсулинотерапии в течение 3-6 мес.;

- дальнейшее титрование дозы в одной инъекции ограничено из-за большой однократной дозы (увеличение риска развития гипогликемии);
- режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии.

Таблица 21 Возможные варианты интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа

| Вариант | Алгоритм | |
|----------------------------|---|--|
| интенсификации | | |
| | • аналог инсулина длительного действия | |
| | 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз | |
| Базис-болюсный | в день + аналог инсулина ультракороткого действия | |
| режим | перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП* | |
| режим | • инсулин средней продолжительности | |
| | действия (НПХ) 2-3 раза в день + инсулин | |
| | | |
| | короткого действия перед завтраком, обедом и | |
| | ужином \pm ПССП* | |
| Режим | • готовая смесь аналога инсулина | |
| многократных | ультракороткого действия и протаминированного | |
| инъекций | аналога инсулина ультракороткого действия перед | |
| | завтраком, обедом и ужином \pm ПССП* | |
| готовых смесей инсулина | • готовая смесь инсулина короткого действия и | |
| | средней продолжительности действия (НПХ) перед | |
| | завтраком, обедом и ужином ± ПССП* | |
| Режим | | |
| многократных | • аналог инсулина ультракороткого действия | |
| инъекций | или инсулин короткого действия перед завтраком, | |
| перед едой | обедом и ужином \pm ПССП* | |
| перед едои | оосдом и ужином - пест | |
| | • аналог инсулина длительного действия / | |
| Режим базал плюс | 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз | |
| | в день + аналог инсулина ультракороткого действия | |
| | 1 раз в день перед приемом пищи, содержащим | |
| | | |
| | наибольшее количество углеводов ± ПССП* | |

Примечание. * – кроме нерациональных комбинаций.

Рекомендации по началу, оптимизации и интенсификации инсулинотерапии (ИТ) при СД 2 типа



Рис. 4. Общая схема рекомендаций по началу, оптимизации и интенсификации инсулинотерапии (ИТ) при СД 2 типа.

Примечание. * – любой режим ИТ может сочетаться с другими сахароснижающими препаратами, кроме нерациональных комбинаций.

Таблица 22 Мониторинг больных СД 2 типа без осложнений

| Показатель | Частота обследования |
|-----------------------|--|
| | В дебюте заболевания и при |
| | декомпенсации – ежедневно |
| | несколько раз! |
| | В дальнейшем в зависимости от вида |
| Самоконтроль гликемии | сахароснижающей терапии: |
| | на интенсифицированной |
| | инсулинотерапии – не менее 4 раз |
| | ежедневно; |
| | на пероральной сахароснижающей |
| | терапии и/или агонистах рецепторов |

| | ГПП-1 и/или базальном инсулине – |
|---------------------------------|--|
| | не менее 1 раза в сутки в разное |
| | время + 1 гликемический профиль |
| | (не менее 4 раз в сутки) в неделю; |
| | на готовых смесях инсулина – не |
| | менее 2 раз в сутки в разное время + |
| | 1 гликемический профиль (не менее |
| | 4 раз в сутки) в неделю; |
| | на диетотерапии – 1 раз в неделю |
| | в разное время суток |
| HbA1c | 1 раз в 3 месяца |
| Непрерывное мониторирование | По можеромиям |
| уровня глюкозы крови (CGM) | По показаниям |
| | |
| 06mm = | 1 раз в год |
| Общий анализ крови | • |
| 05 | 2 раза в год |
| Общий анализ мочи | • |
| M | 2 раза в год |
| Микроальбуминурия | • |
| Биохимический анализ крови | |
| (белок, общий холестерин, ХЛВП, | He ways 1 mans 2 707 (777) |
| ХЛНП, триглицериды, билирубин, | Не менее 1 раза в год (при |
| АСТ, АЛТ, мочевая кислота, | отсутствии изменений) |
| мочевина, креатинин, калий, | |
| натрий, расчет СКФ) | |
| V омиро и А П | При каждом посещении врача. При |
| Контроль АД | наличии артериальной гипертонии – |
| | самоконтроль 2-3 раза в день |
| ЭКГ | 1 раз в год |
| ЭКГ (с нагрузочными тестами при | 1 000 7 707 |
| наличии > 2 факторов риска) | 1 раз в год |
| Консультация кардиолога | 1 раз в год |
| Осмотр ног | При каждом посещении врача |
| | Не реже 1 раза в год, по показаниям |
| Оценка чувствительности стоп | – чаще |
| Проверка техники и осмотр мест | · |
| инъекций инсулина | Не реже 1 раза в 6 мес. |
| Осмотр офтальмолога | |
| (офтальмоскопия с широким | 1 раз в год, по показаниям – чаще |
| зрачком) | |
| Консультация невролога | По показаниям |
| Рентгенография грудной клетки | 1 раз в год |
| - The parting property | 1 Pag 2104 |

При появлении признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

ГЛАВА 2. БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (КАТЕГОРИИ РИСКА)

К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о том, что многие лекарственные средства могут неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденных. Наибольшую опасность представляют тератогенные эффекты, под которыми понимают анатомические пороки развития, нарушения гистогенеза c последующей функциональной неполноценностью органов и систем у плода.

Применение лекарственных препаратов В первый триместр беременности (период органогенеза) сопряжен с особым риском развития тератогенных эффектов. Лечение лекарственными средствами во второй и третий триместры, хотя обычно и не связано с появлением выраженных аномалий развития плода, НО может осложняться различными нарушениями функций органов плода, психического и физического статуса новорожденных.

В соответствии с существующими требованиями все новые фармакологические препараты до их разрешения для применения в клинической практике проходят исследования на тератогенность в экспериментах на животных. К сожалению, результаты этих экспериментов далеко не всегда являются гарантией безопасности испытуемого препарата для человека.

Кроме того, во многих странах отсутствуют системы контроля безопасности лекарств, применяемых во время беременности, не разработаны достаточно эффективные и надежные методы изучения этого вида неблагоприятных побочных реакций.

Очевидно, что выявление тератогенных свойств у лекарственных препаратов наиболее вероятно тогда, когда вызываемые ими врожденные уродства возникают часто, когда они необычны или тяжелы. Гораздо

сложнее обнаружить такого рода аномалии, если они возникают редко и проявляются незначительными нарушениями. В результате тератогенное действие некоторых лекарственных препаратов может оставаться незамеченным и неучтенным долгое время.

Существует немало лекарственных средств, которые потенциально опасны для плода, и их действие может проявляться при наличии определенных факторов риска. В этой связи важно при назначении таких лекарственных средств беременным женщинам очень серьезно подходить к оценке соотношения пользы и риска. Не менее важным является также предотвращение беременности при лечении препаратами, обладающими тератогенными свойствами.

Рекомендации некоторых авторов избегать применения препаратов во время беременности зачастую нереалистичны. У беременных могут быть очень серьезные заболевания, которые требуют активного лечения.

Для обеспечения эффективной и безопасной терапии в подобных ситуациях необходимо уделять большое внимание повышению уровня компетентности врачей и фармацевтов в вопросах оценки соотношения пользы и риска при применении лекарств во время беременности.

Классификация ЛС по степени риска для плода

Основываясь на данных, полученных в исследованиях на людях и, в большей степени, на животных, а также оценке соотношения пользы и риска, лекарственные средства предложено классифицировать по степени риска для плода. Наиболее известной является классификация FDA (США), однако в Австралии и Швеции существуют свои критерии определения степени риска для плода применяемых ЛС (табл. 23).

 Таблица 23

 Категории риска, предложенные в США, Австралии и Швеции

| Категория | Классификация США | Классификация | Классификация |
|-----------|----------------------|---------------------|---------------------|
| риска | США | Австралии | Швеции |
| | | π | Лекарства, которые |
| | | Лекарства, которые | принимало большое |
| | В | принимало большое | число беременных |
| | контролируемых | число беременных | женщин и женщин |
| | исследованиях на | женщин и женщин | детородного |
| | людях не | детородного | возраста без каких- |
| | выявлено риска | возраста без каких- | либо доказательств |
| A | для плода; | либо доказательств | их влияния на |
| | вероятность | их влияния на | репродуктивную |
| | повреждения | увеличение частоты | функцию, |
| | плода | аномалий, прямого | увеличение частоты |
| | маловероятна | или косвенного | аномалий, прямого |
| | маловеролтна | повреждающего | или косвенного |
| | | воздействия на плод | повреждающего |
| | | | воздействия на плод |
| | В исследованиях | | |
| | на животных не | | |
| | выявлено | Лекарства, которые | |
| | влияния | принимало только | Лекарства, которые |
| | препаратов на | небольшое число | принимало только |
| | плод, однако | беременных | небольшое число |
| | изучение этого | женщин и женщин | беременных |
| | вопроса не | детородного | женщин и женщин |
| | проводилось в | возраста, не | детородного |
| | контролируемых | наблюдали какого- | возраста, не |
| | исследованиях на | либо их влияния на | наблюдали их |
| | беременных или | увеличение частоты | влияния на |
| В | выявлены | аномалий, прямого | увеличения частоты |
| | побочные | или косвенного | аномалий, прямого |
| | эффекты | повреждающего | или косвенного |
| | препаратов, но | воздействия на | повреждающего |
| | которые не | плод. | воздействия на плод |
| | подтверждены в | Ограничен опыт | Ограничен опыт |
| | контролируемых | изучения побочных | изучения эффектов |
| | исследованиях на | эффектов | препаратов у |
| | женщинах в | препаратов у | женщин |
| | первый триместр | женщин | |
| | и в поздние | | |
| | сроки | | |
| | беременности | | |
| | осременности | | |

| | | | Лекарства, которые |
|---|--------------------------|---------------------|---------------------------------|
| | В исследованиях | | за счет своего |
| | на животных | | фармакологического |
| | выявлены | | действия оказывают |
| | побочные | Лекарства, которые | (или имеются на это |
| | | | , |
| | реакции у плода | за счет своего | подозрение) |
| | (тератогенные, | фармакологического | повреждающее |
| | эмбриотоксичные | действия оказывают | влияние на плод и |
| | и другие), но не | (или имеется на это | новорожденных, но |
| | проводилось | подозрение) | не являются |
| | контролируемых | повреждающее | причиной |
| C | исследований на | влияние на плод и | тератогенных |
| | женщинах. | новорожденных, но | эффектов. |
| | Лекарства этой | не являются | В исследованиях на |
| | категории могут | причиной | животных показано |
| | назначаться | врожденных | увеличение |
| | только при | уродств. Эти | появлений |
| | условии, что | эффекты могут быть | повреждений плода |
| | потенциальная | обратимыми | или других |
| | польза | • | нарушений |
| | превышает риск | | репродуктивной |
| | для плода | | функции |
| | ,, , | | 1, , |
| | Получены | | |
| | доказательства | | |
| | риска для плода в | | Лекарства, которые |
| | клинических | | увеличивают (или |
| | условиях, но в | | имеется подозрение |
| | определенных | Лекарства, которые | на это) частоту |
| | ситуациях их | увеличивают | возникновения |
| D | применение | частоту | аномалий плода или |
| | допускается. | возникновения | необратимых |
| | Например, по | аномалий плода или | нарушений. В эту |
| | жизненным | необратимых | категорию входят |
| | показаниям или | нарушений. Эти | препараты с |
| | при тяжелых | препараты могут | первичной |
| | заболеваниях, | также вызывать | тератогенной |
| | при которых не | побочные | активностью, |
| | могут быть | фармакологические | которые оказывают |
| | использованы | эффекты | прямое или |
| | другие | эффекты | косвенное |
| | 1 ADVINC | | косвепнос |
| | | | порислагонда |
| | препараты, или | | повреждающее |
| | препараты, или же они | | повреждающее влияние на плод |
| | препараты, или | | _ |

| беременности – противопоказано! |
|------------------------------------|
|------------------------------------|

Как видно из табл. 23, австралийская и шведская классификации сходны между собой в значительной степени по распределению лекарств по категориям риска и несколько отличаются от классификации, использующейся в США.

Американская классификация предъявляет более жесткие требования к препаратам, здесь учитывается только фактор риска независимо от дозы препарата.

В настоящее время в России до сих пор не разработана классификация безопасности препаратов, поэтому определение категорий риска базируется на основе классификации США.

Для беременных препаратами первой линии должны быть лекарственные средства, относящиеся к категориям A и B, категория C – если польза превышает риск для плода, категория D – только по жизненным показаниям, категория X – абсолютно противопоказана!

Препараты, абсолютно запрещенные к применению у беременных (категория X), представлены в таблице 24.

Таблица 24 Лекарственные средства, абсолютно противопоказанные в период беременности (категория X)

| Лекарственные средства | Последствия для плода |
|----------------------------|--|
| | Множественные аномалии, постнатальная |
| Аминоптерин | задержка развития плода, аномалии черепно- |
| | лицевого отдела, смерть плода |
| | Вирилизация, укорочение конечностей, |
| Андрогены | аномалии трахеи, пищевода, дефекты |
| | сердечно-сосудистой системы |
| Диэтилстильбэстрол | Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки |
| диэтилетильоэстрол | матки, пениса, гипотрофия яичек |
| Пиоми филом | Спонтанные аборты, расщепление |
| Дисульфирам | конечностей, косолапость |
| Danama | Спонтанные аборты, симптомы раздражения |
| Эрготамин | ЦНС |
| Domeonores | Врожденные дефекты сердца, феминизация |
| Эстрогены | мужского плода, аномалии сосудов |
| Газовые анестетики | Carrana |
| (галотан) | Спонтанные аборты |
| Йод 131 | Кретинизм, гипотиреоз |
| Метилтестостерон | Мускулинизация женского плода |
| Прогестины | Мускулинизация женского плода, |
| | увеличение клитора, пояснично-крестцовое |
| | сращение |
| | Задержка психического развития, |
| Хинин | ототоксичность, врожденная глаукома, |
| Динин | аномалии мочеполовой системы, смерть |
| | плода |
| Тониномин | Дефекты конечностей, аномалии сердца, |
| Талидомид | почек, ЖКТ |
| Того годо дого | Аномалии лица, сердца, глаз, задержка |
| Триметадон | психического развития |
| Dominion and account | Аномалии конечностей, черепно-лицевых |
| Ретиноиды – аналоги | отделов, аномалии сердца и ЦНС, |
| витамина А (изотретиноин – | мочеполовой системы, недоразвитие ушных |
| роакуттан, этретинат, | раковин |
| тигазон, ацитретин) | |

По классификации США к категории X относятся также мизопростол, даназол, кломифен, норэтистерон, триазолам, контрацептивные средства для приема внутрь.

Тератогенные эффекты – это только один из вариантов наиболее побочных серьезных реакций лекарственные препараты. на Неблагоприятное действие лекарств на плод и новорожденных может проявляться и другими эффектами: выкидыши, недоношенность, смерть плода, внутриутробная гипотрофия, геморрагический синдром, угнетение дыхания и сердечной деятельности, нарушения сердечного ритма, неврологические расстройства, ОПН, глухота, слепота и другие тяжелые нарушения функций жизненно важных органов и систем организма плода. исследований, Согласно многочисленных большинство препаратов, назначаемых беременным, относится К категории D. В частности, из антитиреоидных препаратов – метимазол, пероральные сахароснижающие препараты.

Назначение метимазола приводит к развитию зоба и изъязвлению срединного отдела волосистой части головы плода. Хлорпропамид – множественные пороки развития, гипогликемия.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ УКОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН

Многие лекарства способны проникать в женское молоко и вместе с ним попадать в организм новорожденного. Во многих случаях, особенно при длительном применении ЛС кормящей матерью, у детей возможны различные НЛР. В то же время ряд ЛС могут уменьшить или даже прекратить лактацию. Поэтому на прием препаратов во время кормления грудью накладываются большие ограничения. В тех случаях, когда прием лекарства нельзя избежать, а данные о безопасности препарата отсутствуют, рекомендуется приостановить или даже отказаться от грудного вскармливания. Если матери назначают препарат, даже относительно безопасный, принимать его рекомендуется после кормления, то есть за 3-4 часа до следующего.

Переход ЛС в молоко сопровождается его связыванием с белками молока или с поверхностью жировых капель, иногда препарат проникает и внутрь жировых капель (жирорастворимые ЛС).

Основными механизмами перехода ЛС из плазмы матери в молоко являются:

- диффузия (преимущественно пассивная);
- пиноцитоз;
- апикальная секреция.

Неионизированные молекулы, особенно с небольшой молекулярной массой, легко переходят в молоко.

Легко ионизирующиеся, сильно связанные с белками плазмы ЛС плохо проходят в молоко.

Слабые щелочи лучше, чем слабые кислоты, накапливаются в молоке.

Легко проникают в молоко ЛС с высокой липофильностью.

К счастью, концентрация лекарств в грудном молоке обычно низкая (1-2% дозы ЛС), поэтому доза, получаемая младенцем в день, значительно ниже той, которую можно принять за «терапевтическую». В связи с этим большинство ЛС относительно безопасны, хотя нельзя исключить возможность аллергизирующего действия ЛС. Однако некоторые ЛС нельзя применять у кормящих матерей или при их приеме кормление грудью прекращают (табл. 25).

Таблица 25 **Лекарственная терапия у лактирующих женщин**

| | | T |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|
| Противо- | Относительно | |
| показаны – | противопоказаны – | Можно применять – |
| описаны | описаны небольшие | не экскретируются |
| серьезные | побочные эффекты, | с молоком матери |
| побочные | нет достаточной | или не всасываются |
| реакции | информации | |
| | Салицилаты в больших | Ибупрофен, напроксен, |
| | дозах, аминохинолины, | мефенамовая кислота, |
| Соли золота, соли | аминогликозиды, ко- | парацетамол, салицилаты |
| лития, | тримоксазол, этамбутол, | в малых дозах, |
| индометацин, | метронидазол в больших | противогрибковые |
| хлорамфеникол, | дозах, изониазид, | антибиотики, |
| тетрациклины, | левамизол, | цефалоспорины, |
| большинство | сульфаниламиды, | макролиды, метронидазол |
| непрямых | налидиксовая кислота, | в малых дозах, |
| антикоагулянтов, | новокаинамид, хинидин, | пенициллин, линкомицин, |
| йодиды, | клофелин, диуретики, | рифампицин, фурадонин, |
| эстрогены в | антидепрессанты (в том | дигоксин, гепарин, |
| больших дозах, | числе ингибиторы МАО), | гидралазин, метилдофа, |
| противо- | большие дозы | гуанетидин, |
| опухолевые | барбитуратов, | бензодиазепины и |
| препараты, | бензодиазепинов, | галоперидол в малых |
| атропин, | галоперидола, | дозах, фенотиазины, |
| эрготамин, | фенотиазина, | эстрогены, тиоурацил, |
| витамины А и Д в | глюкокортикостероиды в | барбитураты и |
| больших дозах, | больших дозах, | глюкокортикостероиды в |
| ингибиторы | пероральные | малых дозах, тироксин, |
| АПФ, сартаны, | сахароснижающие | инсулин, прогестерон, |
| алкоголь, кокаин, | препараты, | антациды, |
| героин. | антигистаминные | противорвотные |
| | препараты, пероральные | препараты, бисакодил, |
| | бронхолитики, | каолин, ингаляционные |

| теофиллин, эргометрин, |
|------------------------|
| блокаторы Н2- |
| гистаминовых |
| рецепторов, |
| сульфасалазин |

бронхолитики, отхаркивающие препараты (включая йодсодержащие), кодеин, препараты железа

Лекарственные средства оказывают влияние не только на организм ребенка, но и на секрецию молока. Секреция молока регулируется гормоном гипофиза – пролактином, образование которого находится под влиянием нейросекреторных структур гипоталамуса. На синтез и освобождение гипоталамических гормонов с помощью нейромедиаторов влияют другие отделы ЦНС, а так же трофика и кровоснабжение молочной железы. В результате действия каких-либо препаратов на центральные структуры, трофику и кровоток железы могут наблюдаться различные изменения в секреции молока, например, гипогалактии (уменьшение количества секрета).

Гипогалактии бывают ранние (в первые 2 недели после родов) и поздние, первичные и вторичные (развивающиеся на фоне какого-либо заболевания).

К препаратам, угнетающим секрецию молока, относят: эстрогены, прогестерон, оральные контрацептивные средства, леводопа, бромокриптин, эргокриптин, фуросемид, адреналин, норадреналин, эфедрин, пиридоксин.

Медикаментозные средства, усиливающие секрецию молока: лактин, пролактин, окситоцин, маммофизин, никотиновая кислота, аскорбиновая кислота, витамин А, тиамин, пиридоксин, глутаминовая кислота, пирроксан, метилдофа, метоклопамид, теофиллин.

Выводы:

- 1. ЛС назначать лишь в необходимых случаях.
- 2. При выборе препарата следует учитывать возможность их отрицательного влияния на ребенка.
 - 3. Не назначать ЛС, противопоказанные кормящей женщине.
- 4. При необходимости применения противопоказанных препаратов перевод ребенка на искусственное вскармливание.

ГЛАВА 4. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) имеет тенденцию к стремительному росту во всех странах мира. Возрастает количество женщин, страдающих СД, планирующих беременность. Сочетание СД и беременности является одной из сложных проблем в акушерстве в связи с большим количеством неблагоприятных последствий как для здоровья женщины, страдающей этим заболеванием, так и для ее будущего ребенка.

Физиология беременности

- 1) на ранних сроках беременности происходит усиление утилизации глюкозы и увеличение количества жировой ткани в организме матери;
- 2) вследствие повышенной утилизации глюкозы в ранние сроки беременности наблюдается снижение потребности в инсулине, достигающее минимальных значений в 9-11 недель беременности (89,3% от исходной);
- 3) присоединение раннего токсикоза и связанное с ним уменьшение потребления пищи увеличивает вероятность гипогликемии;
- 4) основные гормонально-метаболические изменения при беременности связаны с формированием нового эндокринного органа – плаценты, секретирующей в кровоток матери белковые и К стероидные гормоны. хорионический ним относятся биологическими свойствами гонадотропин, обладающий плацентарный лактогенный гормон (ПЛГ), сходный по ряду биологических свойств с гормоном роста и пролактином гипофиза, прогестерон и эстрогены;
- 5) с наступлением второй половины беременности и развитием инсулинорезистентности потребность в инсулине постепенно возрастает, достигая максимальных значений в 32-33 недели (140-160%). С 35 недель беременности наблюдается постепенное снижение

- потребности в инсулине с резким снижением к родам до 80-75% от исходной;
- 6) в III триместре беременности суточная продукция плацентарных достигает огромных гормонов величин и составляет прогестерона 300-400 мг, для эстриола 200 мг, для ПЛГ 1,5-2 г. Возрастающая секреция эстрогенов вызывает гиперплазию лактотрофов и увеличение размеров гипофиза. Содержание пролактина в крови в течение беременности возрастает от 300-500 мМЕ/л до 4000-7000 мМЕ/л и более. Секреторное действие ПЛГ и пролактина на молочную железу блокируется половыми стероидными гормонами плаценты;
- 7) с гормональной функцией плаценты, в первую очередь с возрастающей продукцией ПЛГ, связаны мобилизация жира из депо, снижение утилизации глюкозы инсулин-чувствительными тканями. Развивающаяся инсулинорезистентность способствует повышенному использованию продуктов липидного обмена, в то время как глюкоза сберегается для питания плода, для которого она является основным источником энергии;
- 8) во время беременности гликемия натощак снижается;
- 9) глюкоза проходит через плацентарный барьер путем ускоренной диффузии в зависимости от градиента концентрации и утилизируется плодом в 2-3 раза быстрее, чем во взрослом организме. Легко проходят через плаценту путем диффузии кетоновые тела, в ограниченном количестве свободные жирные кислоты. В отношении аминокислот установлен активный транспортный механизм;
- 10) инсулин не проникает через плацентарный барьер;
- превышение физиологической гликемии способствует увеличению перехода глюкозы через плаценту и вызывает гиперплазию β-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, гиперинсулинемию и, как следствие, макросомию плода;

- 12) потребность в инсулине остается низкой в течение первых двух дней послеродового периода. Начиная с 3-го дня после родов, потребность в инсулине начинает возрастать и быстро достигает исходного уровня;
- 13) с увеличением срока беременности происходят значительные изменения гемодинамики: увеличиваются частота сердечных сокращений, минутный объем и сердечный выброс, возрастает диастолическое артериальное давление, достоверно увеличивается объем циркулирующей крови. Скорость клубочковой фильтрации увеличивается на 40-60%. Эти факторы могут способствовать прогрессированию микрососудистых осложнений СД во время беременности. Влияние беременности на сосудистые осложнения СД зависит от степени компенсации диабета до и на протяжении беременности, выраженности осложнений СД до беременности, присоединения гестоза во второй половине беременности. Приблизительно у трети больных с имеющимися сосудистыми осложнениями во время беременности наблюдается транзиторное ухудшение ретинопатии и нефропатии. При удовлетворительной компенсации СД с этапа планирования и на протяжении всей беременности необратимого прогрессирования диабетических сосудистых осложнений не происходит.

Влияние беременности на диабет

В доинсулиновый период беременность, которая наступала у 2-5% больных диабетом, в половине случаев приводила к материнской смертности. С введением инсулинотерапии материнская смертность является исключением, однако перинатальная гибель плодов и новорожденных без специализированного наблюдения и лечения может достигать 20-30%. Сахарный диабет является медицинским показанием для прерывания беременности (приказ № 302 от 28.12.1993 г. Министерства

здравоохранения Российской Федерации). При настойчивом желании женщины сохранить беременность обязанностью врачей является создание оптимальных условий для благоприятного ее завершения как для матери, так и для ребенка.

Таблица 26 **Беременность, развившаяся на фоне СД, сопровождается риском** для здоровья матери и плода

| Риск для матери с СД | Риск для плода/ребенка |
|--|----------------------------|
| | - высокая перинатальная |
| | смертность |
| | - врожденные пороки |
| - прогрессирование сосудистых | развития |
| осложнений (ретинопатии, нефропатии, | - неонатальные осложнения |
| ИБС) | - риск развития СД 1 типа |
| - более частое развитие гипогликемии, | в течение жизни: |
| кетоацидоза | около 2% – при СД 1 типа у |
| - более частые осложнения беременности | матери |
| (поздний гестоз, инфекция, многоводие) | около 6% – при СД 1 типа у |
| | отца |
| | 30-35% – при СД 1 типа у |
| | обоих родителей |

Зачатие нежелательно при:

- уровне HbA1c > 7%;
- тяжелой нефропатии с уровнем креатинина сыворотки > 120 мкмоль/л, СК $\Phi < 60$ мл/мин/1,73 м²;
- суточной протеинурии $\geq 3,0$ г, неконтролируемой артериальной гипертензии;
- пролиферативной ретинопатии и макулопатии до проведения ЛКС;
- наличии острых и обострении хронических инфекционновоспалительных заболеваний (туберкулез, пиелонефрит и т.д.).

4.1. ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Проводится в 2 фазы.

<u>I ФАЗА</u> – проводится при первом обращении беременной к врачу.

При первом обращении беременной к врачу любой специальности (акушеру-гинекологу, эндокринологу, терапевту, врачу общей практики) на сроке до 24 недель всем женщинам в обязательном порядке проводится одно из следующих исследований:

- глюкоза венозной плазмы натощак (определение глюкозы венозной плазмы проводится после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов); данное исследование можно провести при проведении первого биохимического анализа крови;
- HbA1c с использованием сертифицированного метода определения; исследование проводится в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД»;
- глюкоза венозной плазмы в любое время дня вне зависимости от приема пищи.

Если результат исследования соответствует категории манифестного (впервые выявленного) СД, больная немедленно передается эндокринологу для уточнения типа СД в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД».

<u>II ФАЗА</u> – проводится на 24-28 неделе беременности.

Всем женщинам, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, между 24 и 28 неделями проводится ПГТТ с 75 г глюкозы. Оптимальным временем для проведения ПГТТ считается срок 24-26 недель. В исключительных случаях ПГТТ с 75 г глюкозы может быть проведен вплоть до 32 недели беременности (высокий риск ГСД, размеры плода по данным УЗ таблиц внутриутробного роста \geq 75 перцентиля, УЗ признаки диабетической фетопатии).

Показания к проведению ПГТТ:

• беременность.

Противопоказания к проведению ПГТТ:

- индивидуальная непереносимость глюкозы;
- манифестный СД;
- заболевания ЖКТ, сопровождающиеся нарушением всасывания глюкозы (демпинг-синдром или синдром резецированного желудка, обострение хронического панкреатита и т.д.).

Временные противопоказания к проведению ПГТТ:

- ранний токсикоз беременных (рвота, тошнота);
- необходимость соблюдения строгого постельного режима (тест не проводится до момента расширения двигательного режима);
 - острое воспалительное или инфекционное заболевание.

Правила проведения ПГТТ

ПГТТ с 75 г глюкозы является безопасным нагрузочным диагностическим тестом для выявления нарушения углеводного обмена во время беременности. Интерпретацию результатов тестирования проводят акушеры-гинекологи, терапевты, врачи общей практики. Специальной консультации эндокринолога для установки факта нарушения углеводного обмена во время беременности не требуется.

Тест выполняется на фоне обычного питания (не менее 150 г углеводов в день), как минимум, в течение 3 дней, предшествующих исследованию. Тест проводится утром натощак после 8-14-часового ночного голодания. Последний прием пищи должен обязательно содержать 30-50 г углеводов. Пить воду не запрещается. В процессе проведения теста пациентка должна сидеть. Курение до завершения теста запрещается! Лекарственные средства, влияющие на уровень глюкозы (поливитамины и препараты железа, содержащие углеводы; глюкокортикостероиды, бета-адреноблокаторы, бета-адреномиметики), по возможности следует применять после теста.

Определение глюкозы венозной плазмы выполняется только в лаборатории на биохимических анализаторах, либо на анализаторах глюкозы. Использование портативных средств самоконтроля (глюкометров) для проведения теста запрещено.

Забор крови производится в холодную пробирку (лучше вакуумную), содержащую консерванты: фторид натрия (6 мг на 1 мл цельной крови), как ингибитор энолазы для предотвращения спонтанного гликолиза, а также EDTA или цитрат натрия, как антикоагулянты. Пробирка помещается в воду со льдом. Затем, немедленно (не позднее ближайших 30 минут) кровь центрифугируется для разделения плазмы и форменных элементов. Плазма переносится в другую пластиковую пробирку. В этой биологической жидкости и производится определение уровня глюкозы.

4.2. ПЛАНИРОВАНИЕ И ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ДИАБЕТЕ

Планирование беременности

При СД беременность должна планироваться. Эффективный метод контрацепции следует применять до тех пор, пока не будет проведено надлежащее обследование и подготовка к беременности:

- обучение в «школе диабета»;
- информирование пациентки с СД о возможном риске для матери и плода;
 - достижение идеальной компенсации за 3-4 месяца до зачатия:
 - глюкоза плазмы натощак / перед едой < 6,1 ммоль/л;
 - глюкоза плазмы через 2 часа после еды <7,8 ммоль/л;
 - HbA1c < 6.0%;
- контроль АД (не более 130/80 мм рт. ст.), при артериальной гипертензии антигипертензивная терапия (отмена ингибиторов АПФ до прекращения применения контрацепции);

- определение уровня ТТГ и свободного Т4 + АТ к ТПО у пациенток с СД 1 типа (повышенный риск заболевания щитовидной железы);
- фолиевая кислота 500 мкг в сутки; йодид калия 250 мкг в сутки
 при отсутствии противопоказаний;
 - лечение ретинопатии;
 - лечение нефропатии;
 - отказ от курения.

На этапе планирования беременности проводятся следующие мероприятия:

- оценка состояния углеводного обмена, глазного дна, почек, гормональной и овуляторной функции яичников у больных СД 1 и 2 типа;
- обеспечение больных препаратами человеческого инсулина для проведения интенсивной (в том числе помповой) инсулинотерапии и средствами самоконтроля гликемии;
- отмена сахароснижающих препаратов у женщин с СД 2-го типа с одновременным назначением болюсной или базис-болюсной интенсивной инсулинотерапии;
- отмена ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, сартанов, тиазидоподобных диуретиков у больных с артериальной гипертензией и подбор альтернативной гипотензивной терапии (метилдофа, антагонисты кальция, БАБ);
- кардиологическое обследование (ЭКГ, эхокардиография, мониторинг артериального давления) у больных с продолжительностью заболевания более 10 лет для исключения ишемической болезни сердца и автономной нейропатии;
 - обучение в «школе диабета»;
- ознакомление больных с принципами диетотерапии и нормализация веса у больных СД 2-го типа и ожирением;

• обеспечение больных надежными и безопасными средствами контрацепции на весь период предгравидарной подготовки, продолжающийся не менее 6 месяцев.

Беременность нежелательна, если:

- уровень гликированного гемоглобина превышает 7%;
- имелся диабетический кетоацидоз на раннем сроке беременности;
- СД сочетается с активным туберкулезом легких;
- возраст женщины старше 38 лет;
- наличие диабета у обоих супругов;
- сочетание СД с резус-сенсибилизацией у матери;
- наличие в анамнезе у больных с хорошо компенсированным сахарным диабетом повторных случаев гибели или рождения детей с пороками развития. Таким супружеским парам следует обратиться в медико-генетическую консультацию и только после этого решать вопрос о деторождении.

Ведение беременности у больных СД

- Соблюдение адекватной диеты: питание с достаточным количеством углеводов (в среднем 175 г углеводов в сутки) для предупреждения «голодного» кетоза, исключение легкоусваиваемых углеводов, дополнительный прием углеводов (≈12-15 г) перед сном или в ночное время при появлении кетонурии или повышении кетонемии. Равномерное распределение суточного объема пищи на 4-6 приемов;
- любые пероральные сахароснижающие средства противопоказаны;
- использование препаратов инсулина человека короткой и средней продолжительности действия, аналогов инсулина ультракороткого действия и длительного действия разрешено в рамках категории В;
- запрещается во время беременности использование биоподобных инсулиновых препаратов не прошедших полной процедуры

регистрации лекарственных средств и дорегистрационных клинических испытаний у беременных;

- все инсулиновые препараты должны быть назначены беременным с обязательным указанием торгового наименования;
- суточная потребность в инсулине в первом триместре снижается, а во второй половине беременности может резко увеличиваться, вплоть до 2-3 раз, в сравнении с исходной потребностью до беременности;
- ежедневный самоконтроль гликемии: не менее 7 раз в сутки (перед и через 1 час после приемов пищи, на ночь), при плохом самочувствии при необходимости (риск гипогликемии, титрация дозы пролонгированного инсулина) в 3 и 6 ч.
 - Цели лечения по гликемии:
- глюкоза плазмы натощак / перед едой / перед сном / 3 ч < 5,1 ммоль/л;
 - глюкоза плазмы через 1 час после еды < 7,0 ммоль/л;
 - HbA1c < 6.0%;
- самоконтроль кетонурии или кетонемии утром натощак 1 раз в неделю;
 - контроль HbA1c не реже 1 раза в триместр;
- фолиевая кислота 500 мкг в сутки до 12-й недели включительно; иодид калия 250 мкг в сутки в течение всей беременности при отсутствии противопоказаний;
- осмотр офтальмолога (глазное дно с расширением зрачка) 1 раз в триместр, при развитии пролиферативной ДР или выраженном ухудшении препролиферативной ДР безотлагательная лазеркоагуляция;
- наблюдение акушера-гинеколога, эндокринолога или диабетолога (измерение массы тела, АД, общий анализ мочи, анализ мочи на микроальбуминурию):
 - до 34 недель беременности 1 раз в триместр;
 - после 34 недель еженедельно;

- антибиотикотерапия при выявлении инфекции мочевыводящих путей (пенициллины в I триместре, пенициллины или цефалоспорины во II или III триместрах);
- антенатальная оценка состояния плода (УЗИ, кардиотокография по назначению акушера-гинеколога).

Развитие плода и состояние новорожденного

Рост и развитие плода оценивают с помощью ультразвуковой фетометрии. В течение беременности УЗИ проводится на следующих сроках:

- в 10-14 недель для исключения грубых пороков развития;
- в 20-24 недели для исключения врожденных пороков развития и получения информации о размерах внутренних органов, количестве околоплодных вод, локализации плаценты;
- в 32-34 недели и перед родами с целью определения размеров плода, признаков ДФ, объема околоплодных вод.

В III триместре беременности проводится эхографический и кардиотокографический мониторинг. Это позволяет определить:

- темпы роста плода;
- отношение БПР к окружности живота, отражающее выраженность ДФ;
 - число дыхательных движений и шевелений плода;
- частоту сердечных сокращений и амплитуду осцилляции сердечного ритма;
 - выраженность моторно-кардиального рефлекса;
- интенсивность маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и центрального кровотока.

Основными УЗ признаками диабетической фетопатии являются:

- крупный плод (диаметр живота плода ≥ 75 перцентиля;
- гепато-спленомегалия;

- кардиомегалия / кардиопатия;
- двуконтурность головки плода;
- отек и утолщение подкожно-жирового слоя;
- утолщение шейной складки;
- впервые выявленное или нарастающее многоводие при установленном диагнозе ГСД (в случае исключения других причин многоводия).

Во время беременности ПРОТИВОПОКАЗАНЫ:

- любые таблетированные сахароснижающие препараты;
- ингибиторы АПФ и БРА;
- ганглиоблокаторы;
- антибиотики (аминогликозиды, тетрациклины и др.);
- статины.

4.3. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 И 2 ТИПА У БЕРЕМЕННЫХ

Сахарный диабет 1 типа у беременных

- 1. Во время беременности обязательно проведение интенсивной инсулинотерапии в режиме пятикратных инъекций (3 инъекции инсулина короткого или ультракороткого действия перед основными приемами пищи и 2 инъекции инсулина средней продолжительности действия утром и перед сном).
- 2. Инсулинотерапию с помощью дозатора-помпы проводят при лабильном течении СД, частых гипогликемиях, сложности достичь компенсации.
- 3. Если планировалась беременность, то женщина к моменту наступления беременности уже должна находиться на таком виде инсулинотерапии.
- 4. Для коррекции дозы инсулина проводят измерение уровня гликемии не менее 7 раз в сутки.
- 5. Цель лечения стойкая компенсация углеводного обмена на протяжении всей беременности: целевые значения гликемии перед едой

- до 6,1 ммоль/л, через 2 часа до 7,8 ммоль/л, целевые значения HbAIc (1 раз в 4-8 недель) до 6,0%, отсутствие кетонурии, профилактика развития и лечение имеющихся диабетических осложнений.
- 6. Необходимо ведение дневника, где регистрируют: результаты самоконтроля уровня гликемии, количество хлебных единиц (XE), доза инсулина, масса тела (еженедельно), примечания (эпизоды гипогликемии, ацетонурии, АД и т.д.).

Известно, что во время беременности у больных СД 1 типа снижается порог чувствительности к гипогликемии, увеличивается риск развития неконтролируемых гипогликемических состояний. Система постоянного мониторирования гликемии позволяет выявить ночные недиагностированные гипогликемии в 30-50% случаев и оптимизировать базальный режим инсулинотерапии в ночные часы.

Сахарный диабет 2 типа у беременных

- 1. Сахароснижающие средства для приема внутрь ПРОТИВОПОКАЗАНЫ!
- 2. Проводится интенсивная инсулинотерапия, как при СД 1 типа (см. СД 1 типа).
- 3. У женщин, находящихся на диетотерапии при наступлении беременности, как правило, возникает необходимость в инсулинотерапии.

Осложнения диабета при беременности:

- угроза невынашивания;
- гестоз второй половины беременности;
- многоводие;
- урогенитальная инфекция;
- острый или обострение хронического пиелонефрита;
- кетоацидотическая, гиперлактацидемическая кома;
- гипогликемия.

Лечение острых осложнений сахарного диабета

Лечение проводится по общим принципам терапии и предполагает срочную госпитализацию в стационар с выполнением основных компонентов лечения:

- устранение инсулиновой недостаточности;
- борьба с дегидратацией и гиповолемией;
- восстановление электролитного баланса и КЩС;
- выявление и лечение сопутствующих заболеваний и состояний.

Вопрос о пролонгировании беременности в данной ситуации решается совместно с акушер-гинекологами.

4.4. ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Диабетогенные свойства беременности способствуют развитию преходящего нарушения толерантности к глюкозе (диабета беременных) и существенно отражаются на течении различных типов сахарного диабета. ГД представляет собой нарушение толерантности к глюкозе различной степени тяжести, возникающее во время беременности. Нередко это заболевание остается недиагностированным. Проявления ГД обычно носят скрытый характер и могут быть выявлены лишь при проведении целенаправленного скрининга в группах риска.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД (табл. 27, 28).

Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД

| ГСД при первичном обращении | | |
|---|-----------------|--|
| Глюкоза венозной плазмы* | ммоль/л | |
| Натощак | ≥ 5,1, Ho < 7,0 | |
| ГСД, пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы | | |
| Глюкоза венозной плазмы** | ммоль/л | |
| Через 1 ч | ≥ 10,0 | |
| Через 2 ч | ≥ 8,5 но < 11,1 | |

Примечания: * – исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме. Использование проб цельной капиллярной крови не рекомендуется; ** – по результатам ПГТТ для установления диагноза ГСД достаточно хотя бы одного значения уровня глюкозы венозной плазмы из трех, которое было бы равным или выше порогового. При получении аномальных значений в исходном измерении нагрузка глюкозой не проводится; при получении аномальных значений во второй точке, третьего измерения не требуется.

Таблица 28
Пороговые значения глюкозы венозной плазмы и HbA1c
для диагностики манифестного (впервые выявленного) СД во время
беременности

| Манифестный (впервые выявленный) СД у беременных | | |
|--|--------------------|--|
| Глюкоза венозной плазмы натощак | \geq 7,0 ммоль/л | |
| HbA1c2 | ≥ 6,5% | |
| Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени | ≥ 11,1 ммоль/л | |
| суток и приема пищи при наличии симптомов | | |
| гипергликемии | | |

1. Если аномальные значения были получены впервые и нет симптомов гипергликемии, то предварительный диагноз манифестного СД во время беременности должен быть подтвержден уровнем глюкозы венозной плазмы натощак или HbA1c с использованием

стандартизированных тестов. При наличии симптомов гипергликемии для установления диагноза СД достаточно одного определения в диабетическом диапазоне (гликемии или HbA1c). В случае выявления манифестного СД он должен быть в ближайшие сроки квалифицирован в какую-либо диагностическую категорию согласно действующей классификации ВОЗ, например, СД 1 типа, СД 2 типа и т.д.

2. Исследование должно быть выполнено с использованием метода определения HbA1c, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standartization Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study). Если глюкоза венозной плазмы натощак < 5,1 ммоль и через 1 ч в ходе перорального глюкозотолерантного теста < 10,0 ммоль, а через 2 ч ≥ 7,8 ммоль и < 8,5 ммоль, что соответствует нарушенной толерантности к глюкозе у небеременных, то для беременных это будет вариантом нормы.

Предрасполагающие факторы:

- 1) избыточный вес;
- 2) отягощенная в отношении СД наследственность;
- 3) наличие нарушения толерантности к глюкозе при предыдущих беременностях;
- 4) рождение в прошлом ребенка с большой массой тела (более 4500 г);
- 5) мертворождение;
- 6) невынашивание беременности в анамнезе;
- 7) глюкозурия;
- 8) наличие многоводия при данной беременности;
- 9) возраст беременной старше 30 лет.

ГД имеет много общих черт с СД 2 типа. Обе эти формы диабета характеризуются нарушенной секрецией инсулина, инсулинорезистентностью. Кроме того, женщины, перенесшие ГД, в дальнейшем имеют значительный риск развития СД 2 типа (у 50% развивается СД 2 типа через 5-10 лет после родов).

Лабораторная диагностика гестационного диабета

В настоящее время в мире не существует единого мнения в отношении критериев диагностики ГД.

Для диагностики ГД в России рекомендуется использовать пробу на толерантность к глюкозе с нагрузкой 75 г глюкозы. ПГТТ проводится на фоне обычного питания без ограничения углеводов. Если беременная женщина придерживалась диеты к моменту обследования, ей необходимо рекомендовать в течение как минимум трех дней накануне ПГТТ питание с достаточным (не менее 250-300 г в день) приемом углеводов, в том числе и легкоусвояемых. Исследование проводится натощак, не ранее чем через 10 часов от момента последнего приема пищи. После определения уровня глюкозы натощак больной предлагается выпить раствор глюкозы, растворенной в теплой кипяченой воде.

На протяжении всего времени проведения ПГТТ беременная должна воздерживаться от физических нагрузок, приема пищи, курения. Диагноз ГД считается установленным, если два или более показателей гликемии, определяемой в капиллярной крови, превышают следующие значения: 5,5-9,4-7,7 ммоль/л (натощак, через 1 час и через 2 часа после глюкозной нагрузки). При наличии факторов риска показано проведение ПГТТ после 16-й недели беременности. В случае нормальной ПГТТ в первой половине беременности необходимо повторить ПГТТ при сроке беременности 24-28 недель. В случае макросомии новорожденного диагноз ГД $\Pi\Gamma TT$, устанавливается ретроспективно на основании результата проведенной в течение первых двух недель послеродового периода.

Критерии компенсации углеводного обмена у беременных с ГСД:

- гликемия натощак <5,1 ммоль/л;
- гликемия через 1 час после еды < 7 ммоль/л;
- гликированный гемоглобин < 6,5%.

Тактика ведения и лечения беременных ГСД

Показано наблюдение акушерами-гинекологами, терапевтами, врачами общей практики.

- 1. Первый этап диетотерапия в сочетании с дозированными физическими нагрузками.
- 2. Диета на 1600-1800 ккал с ограничением жиров и полным исключением легкоусвояемых углеводов.
- 3. Распределение суточного объема пищи на 4-6 приемов.
- 4. Углеводы с высоким содержанием пищевых волокон должны составлять не более 38-45% от суточной калорийности пищи, белки 20-25%, жиры до 30%.
- 5. Женщинам с нормальным индексом массы тела (18-24,99 кг/м²) рекомендуется суточная калорийность пищи, равная 30 ккал/кг; с ИМТ 25-29,99 кг/м 2-25 ккал/кг; при ожирении ИМТ \geq 30 показано 12-15 ккал/кг.
- 6. Дозированные аэробные физические нагрузки в виде ходьбы не менее 150 минут в неделю, плавание в бассейне; необходимо избегать упражнений, способных вызывать повышение артериального давления и гипертонус матки.
- 7. Самоконтроль выполняется пациенткой, результаты предоставляются врачу. Самоконтроль включает определение: гликемии с помощью портативных приборов (глюкометров) натощак, перед и через 1 час после основных приемов пищи; кетонурии и кетонэмии утром натощак; артериального давления; шевеления плода; массы тела; ведение дневника самоконтроля и пищевого дневника.
- 8. Если на фоне диеты в течение 1-2 нед. целевые значения гликемии не достигнуты, назначают инсулинотерапию.
- 9. Часто для нормализации углеводного обмена бывает достаточно введения небольших доз инсулина короткого или ультракороткого действия перед приемом пищи, содержащей углеводы.

- 10. При недостаточной эффективности добавляют 1-2 инъекции инсулина средней продолжительности действия (см. СД 1 типа).
- 11. По мере прогрессирования беременности потребность в инсулине может меняться.
- 12. Признаки макросомии при УЗИ-биометрии плода могут служить показанием для назначения инсулинотерапии беременной с гестационным СД.

При ГД наиболее часто выявляется постпрандиальная гипергликемия в первой половине дня. Круглосуточное мониторирование гликемии позволяет оценить состояние базальной секреции инсулина у больных ГД и при необходимости назначить схему базис-болюсного введения инсулина. Своевременное назначение инсулина позволяет снизить риск осложнений второй половины беременности и диабетической фетопатии (ДФ). Вопрос об инсулинотерапии возникает, если уровень постпрандиальной гликемии превышает 6,7 ммоль/л.

Тактика после родов у пациентки с ГСД

После родов у всех пациенток с ГСД отменяется инсулинотерапия. В течение первых трех суток после родов необходимо обязательное измерение уровня глюкозы венозной плазмы с целью выявления возможного нарушения углеводного обмена.

Пациентки, перенесшие ГСД, являются группой высокого риска по его развитию в последующие беременности и СД 2 типа в будущем. Следовательно, эти женщины должны находиться под постоянным контролем со стороны эндокринолога и акушера-гинеколога.

• Через 6-12 недель после родов всем женщинам с уровнем глюкозы венозной плазмы натощак < 7,0 ммоль/л проводится ПГТТ с 75 г глюкозы (исследование глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки) для реклассификации степени нарушения углеводного обмена;

- всем пациенткам с ГД рекомендуют определение плацентарного лактогенного гормона через 6 месяцев после родоразрешения;
- ГД: при ненарушенной толерантности к глюкозе пробу в дальнейшем повторяют каждый год для своевременной диагностики диабета 2-го типа;
 - диета, направленная на снижение массы при ее избытке;
 - расширение физической активности;
 - планирование последующих беременностей.

Необходимо информирование педиатров и подростковых врачей о необходимости контроля за состоянием углеводного обмена и профилактики СД 2 типа у ребенка, мать которого перенесла ГСД.

ГСД сам по себе не является показанием к досрочному родоразрешению и плановому кесареву сечению.

Родоразрешение при ГСД целесообразно проводить не позднее 38-39 недель гестации. Акушер определяет показания к способу родоразрешения. Показания к плановому кесареву сечению при ГСД являются общепринятыми в акушерстве. При наличии у плода выраженных признаков диабетической фетопатии во избежание родового травматизма (дистоция плечиков) показания для планового кесарева сечения целесообразно расширить.

4.5. ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Беременные с СД при декомпенсации диабета и при появлении осложнений беременности. В стационаре применяют принцип двойного ведения больных эндокринологом и акушером-гинекологом.

Обычно необходимы 2-3 госпитализации в течение беременности:

- на ранних сроках в стационар направляют женщин, не подготовленных к беременности. (Во время этой госпитализации проводится

нормализация свойственных диабету метаболических нарушений и решается вопрос о принципиальной возможности сохранения беременности);

- госпитализация при сроке беременности 20-24 недели приходится на период возрастания инсулинорезистентности, требующего адекватного увеличения доз инсулина. Проводится профилактика и лечение гестоза;
- при сроке беременности 32-34 госпитализация осуществляется в акушерско-гинекологическую клинику и предполагает коррекцию доз инсулина, лечение осложнений беременности, получение информации И состоянии (эхография, o размерах плода кардиотокография), определение ориентировочного срока и способа родоразрешения.

Декомпенсация диабета любого типа, особенно с развитием кетоацидоза, требует экстренной госпитализации для оказания неотложной помощи.

Тактика после беременности:

- контроль состояния углеводного обмена матери на 45-60 день после родов;
- диета;
- снижение массы тела;
- расширение физической активности;
- планирование последующей беременности.

4.6. ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Ведение больных сахарным диабетом в родах

- 1. Плановая госпитализация.
- 2. Оптимальный метод родоразрешения роды через естественные родовые пути с тщательным контролем гликемии во время (ежечасно) и после родов.

- 3. Оптимальным сроком родоразрешения при всех типах диабета считается срок беременности 38-40 недель.
- 4. Показаниями со стороны матери к досрочному родоразрешению являются тяжелый, не поддающийся терапии гестоз, прогрессирование диабетической нефро- и ретинопатии.
- 5. В большинстве случаев досрочное родоразрешение проводится в связи с появлением признаков нарушения жизнедеятельности плода. Частота преждевременных родов при СД колеблется от 25 до 60%. Родоразрешение до 35-й недели беременности повышает неонатальную заболеваемость и смертность; частым осложнением родов у больных СД является преждевременное излитие околоплодных вод (20-40%), слабость родовой деятельности (20-30%).
- 6. Выбор оперативного способа родоразрешения определяется в основном акушерскими (тяжелый факторами гестоз, прогрессирующая гипоксия плода, предлежание плаценты, макросомия плода, тазовое предлежание плода). Показанием к оперативному родоразрешению является прогрессирование диабетической пролиферативной ретинопатии. Частота родоразрешения путем кесарева сечения при СД 2 типа составляет 22-55%, при СД 1 типа достигает 80%.
- 7. Роды представляют собой комплекс стрессорных факторов, в этот период в крови женщины повышается содержание катехоламинов, инсулина. У кортизола, снижается уровень женщин беременности физиологическим течением не развивается гипергликемия. Не отмечается также декомпенсации СД и не возникает необходимости повышения доз инсулина во время родов у больных СД. Наоборот, снижение уровня ПЛГ в крови, начинающееся во втором периоде родов и резко выраженное в первые часы

после родов, повышает чувствительность к инсулину. Отмечено, что уровень глюкозы в крови во время родов влияет на их продолжительность, частоту развития слабости родовой деятельности и частоту асфиксии новорожденных. Наименьшее число этих осложнений отмечено при уровне глюкозы в крови от 5,5 до 8,8 ммоль/л.

- 8. В родах при наличии крупного плода у матери имеется высокий риск травматизации мягких тканей родового канала, у плода возникает риск дистоции плечиков и перелома ключицы. Имеется повышенный риск кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде.
- 9. В день родов дозы инсулина необходимо снизить в 2-2,5 раза. В случае самопроизвольного родоразрешения подкожно вводят инсулин короткого действия (доза снижается в 2-2,5 раза), начинают инфузию 5% раствора глюкозы.
- 10. Во втором периоде родов переходят на введение 10% раствора глюкозы.
- 11. Накануне операции кесарева сечения уменьшают дозу продленного инсулина, вводимого на ночь (обычно на 20-30%). В день операции подкожно вводят инсулин короткого действия (доза снижается в 2-2,5 раза) и начинают внутривенное капельное введение 10% раствора глюкозы в объеме 600 мл в течение 4-6 часов. Начиная со вторых суток послеродового периода больная переводится на базис-болюсную инсулинотерапию.

Успехи современной акушерской диабетологии позволили снизить материнскую смертность, уменьшить перинатальные потери, улучшить прогноз беременности у больных СД. Исход беременности у этой группы больных зависит от типа СД, продолжительности заболевания, компенсации углеводного обмена на этапе предгравидарной подготовки и в процессе гестации, от выраженности осложнений СД, наличия

Ведение больных в послеродовом периоде

В послеродовом периоде в течение первых суток исчезает из циркуляции ПЛГ, к третьим суткам – плацентарные стероидные гормоны, нормализуются повышенные во время родов адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, катехоламинов в крови. Все это приводит к резкому повышению чувствительности к инсулину в первые 1-3 дня после родов. С третьих суток потребность в инсулине постепенно возрастает и к 7-10-му дню достигает исходного (до беременности) уровня. Грудное вскармливание может спровоцировать развитие гипогликемии. Декомпенсация диабета в послеродовом периоде способствовать возникновению инфекционных может осложнений (эндометрит, мастит и др.).

Тактика ведения:

- доза инсулина на 1-3-й день после родов должна быть минимальной;
- частота введения от 3 до 6 инъекций инсулина короткого или ультракороткого действия перед основными приемами пищи для коррекции гипергликемии и 2 инъекции инсулина средней продолжительности действия утром и перед сном;
- при СД 2 типа инсулинотерапию продолжают весь период грудного вскармливания, так как применение сахароснижающих препаратов для приема внутрь при лактации может вызвать гипогликемию у ребенка. После прекращения лактации возможен перевод на сахароснижающие препараты для приема внутрь;
- кормление грудью противопоказано: пациенткам с тяжелой диабетической нефропатией, сопровождающейся почечной недостаточностью, с пролиферативной ретинопатией, требующей неотложного оперативного лечения;
 - эффективная контрацепция минимум в течение 1,5 лет.

4.7. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Лечение различных типов сахарного диабета во время беременности

В лечении СД при беременности основной целью является достижение строгого метаболического контроля. Главным критерием компенсации диабета является нормогликемия, когда уровень глюкозы в крови колебаний выходит пределы физиологических не за (3,5-6,7 ммоль/л). К другим, менее лабильным показателям состояния углеводного обмена относится гликированный гемоглобин Alc. В физиологических условиях его уровень составляет 3-6%. Этот показатель позволяет оценить средний уровень гликемии протяжении на предшествующих определению 1,5-2 месяцев. С этапа планирования и на протяжении всей беременности его уровень не должен превышать 6%.

Диетотерапия

- 1. Исключить легкоусвояемые углеводы (сахар, варенье, джемы, конфеты, выпечные изделия, мороженое, фруктовые соки фабричного производства, нектары, другие сахаросодержащие напитки лимонад, кока-кола, пепси-кола, виноград и бананы.)
- 2. Дробный прием пищи (5-6 раз в день с интервалами в 2-3 часа).
- 3. Пациентки с любой формой СД должны быть обучены принципам диетотерапии. Диета назначается с учетом массы тела женщины и должна содержать достаточное количество калорий (не менее 1700 ккал в сутки). Калорийность суточного рациона определяют с учетом массы тела. В среднем она составляет 1800-2400 ккал (50-55% калорийности рациона должно приходиться на углеводы, 20-25% на белки и 20% на жиры). Пища должна содержать достаточное количество клетчатки. Медленноусвояемые углеводы должны быть представлены картофелем, крупами (гречневой,

- пшенной, перловой, овсяной) и хлебом грубого помола.
- 4. При наличии ожирения у больных СД 2 типа и ГД назначается субкалорийная диета с ограничением жиров и исключением быстроусвояемых углеводов.
- 5. При расчете калорийности пищи удобно пользоваться эквивалентами «хлебной единицы» (см. табл. 11) для коррекции дозы инсулина.
- 6. Для усвоения одной хлебной единицы (10-12 г углеводов) требуется 1-2 ед. инсулина в зависимости от индивидуальной чувствительности. При наличии кетонурии добавляются легкоусвояемые углеводы.
- 7. Методика расчета доз короткого инсулина в зависимости от XE: Хлебная единица (XE) это эквивалент замены углеводсодержащих продуктов по содержанию в них 10-12 г углеводов. 1 XE повышает сахар крови на 1,8-2 ммоль/л и требует введения 1-1,5 ЕД инсулина. Назначается инсулин короткого действия перед завтраком в дозе 2 ЕД на 1 XE, перед обедом 1,5 ЕД инсулина на 1 XE, перед ужином 1,2 ЕД инсулина на 1 XE. Например, 1 XE содержится в 1 кусочке хлеба, 1,5 ст.л. макарон, в 2 ст.л. любой крупы, в 1 яблоке и т.д.

 Таблица 29

 Калорийность пищи в зависимости от массы тела больной

| Масса тела | Ккал/кг массы тела |
|-----------------------------------|--------------------|
| Идеальная | 30-35 |
| Избыточная, 120-150% от | 25 |
| идеальной | |
| Избыточная, более 150% от | 12-15 |
| идеальной | |
| Сниженная, менее 80% от идеальной | 40 |

Таблица 30 Режим питания во время беременности

| Прием пищи | Ккал, % |
|-------------|---------|
| Завтрак | 10-15 |
| 2-й завтрак | 5-10 |
| Обед | 20-25 |
| Полдник | 10-15 |
| Ужин | 20-30 |
| 2-й ужин | 5-10 |

Физическая активность

- 1. Женщинам, ведущим активный образ жизни, можно рекомендовать выполнять обычную работу и заниматься физкультурой.
- 2. Умеренная ежедневная физическая нагрузка способствует снижению уровня глюкозы в крови и потребности в инсулине.
- 3. Для больных СД 2 типа, гестационным диабетом (ГД) с сопутствующим ожирением физические упражнения являются одним из методов лечения и помогают уменьшить инсулинорезистентность.
- 4. У больных, получающих инсулинотерапию, риск гипогликемических состояний повышается во время и в течение 6-12 часов после физической нагрузки.
- 5. При легких И умеренных физических нагрузках не более требуется продолжительностью одного часа дополнительный прием углеводов до и после занятий спортом (1-1,5 ХЕ на каждые 40 минут занятий спортом). В случае интенсивных занятий спортом вне беременности дозу инсулина, действующего во время и в последующие 6-12 часов после физической нагрузки, снижают на 20-50%.
- 6. При декомпенсированном диабете физические нагрузки противопоказаны.

Показания к инсулинотерапии

- Невозможность поддержания целевых значений гликемии (два и более нецелевых значения гликемии) в течение 1-2 недель с помощью только диетотерапии.
- Наличие признаков диабетической фетопатии ПО данным УЗИ, экспертного которая является косвенным свидетельством хронической гипергликемии. Их выявление требует немедленной коррекции питания, и, при наличии возможности, проведения суточного мониторирования глюкозы (CGMS).

Инсулинотерапия беременных

Инсулинотерапия – основной метод лечения сахарного диабета во время беременности. Для лечения СД 1 типа и профилактики сосудистых осложнений в РФ рекомендуются к применению генноинженерные инсулины человека или аналоги инсулина человека. В рекомбинантные последние появились ГОДЫ аналоги инсулина ультракороткого и пролонгированного действия. Препараты инсулина ультракороткого действия вводятся непосредственно во время еды, их действие начинается через 15 минут и продолжается 3-4 часа, что позволяет снизить риск постпрандиальных гипогликемических состояний. Необходимо отметить, что единственным препаратом инсулина ультракороткого действия, широко апробированным в 18 европейских странах, в том числе в России, во время беременности является новорапид (аспарт). Апробация показала безопасность и высокую эффективность применения новорапида время беременности. Аналоги инсулина во пролонгированного действия не имеют выраженного пика действия и обеспечивают более стабильную По гликемию время во сна. продолжительности действия все инсулины делятся на 4 группы (табл. 31).

Таблица 31 **Препараты инсулина, рекомендуемые беременным с** СД

| Инсулины | Перечень препаратов | Начало действия | Пик действия | Длительность действия |
|--|--|--------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Ультракороткого действия | Новорапид *(Аспарт), фирма НовоНордиск Хумалог *(ЛизПро), фирма Эли Лили Апидра (Глулизин), фирма Авентис | Через 15 мин | Через 0,5-1,5 ч. | 3-4 часа |
| Короткого действия (регулярный инсулин) | Актрапид НМ, фирма НовоНордиск Хумулин R, фирма Эли Лили Инсуман рапид, фирма Авентис | Через 30 мин | Через 1-3 часа | 6-8 часов |
| Средней продолжи- тельности действия | Протофан НМ, фирма НовоНордиск | Через 1,5 часа | Через 4-12 часов 4-12 часов | 24 часа |
| | Хумулин НПХ, фирма Эли Лили | Через 1 час | Через 2-8 часов | 18-20 часов |
| | Инсуман базал, фирма Авентис | Через 1 час | Через 3-4 часа | 11-20 часов |
| Длительного действия | Лантус*, фирма Авентис | Через 1 час | Нет | 24-30 часов |
| | Детемир*, фирма Ново- Нордиск | Через 2 часа | Через 10-14 часов | 16-24 часа |

Примечание. * – препараты официально разрешены к применению у беременных.

Для лечения СД используют следующие препараты инсулина

Препараты выбора – монопиковые, монокомпонентные, человеческие инсулины:

- препараты инсулина короткого действия: инсулин растворимый человеческий генно-инженерный;
- препараты инсулина средней продолжительности действия: инсулин-НПХ (изофан) человеческий генно-инженерный, инсулин-цинк суспензия, человеческий генно-инженерный;
- аналоги инсулина ультракороткого действия: инсулин лизпро, инсулин аспарт;
 - инсулины длительного действия возможно назначение вечером.

При беременности меняются ощущения гипогликемии, учащаются бессимптомные гипогликемии, особенно в ночное время. Возникает необходимость более частого измерения уровня глюкозы в крови (6-8 раз в сутки) с записью результатов в дневнике самоконтроля с целью адекватного и своевременного снижения доз инсулина. При отсутствии компенсации СД 2 типа и ГД на фоне соблюдения диеты назначается инсулинотерапия в болюсном или базис-болюсном режиме.

Схемы инсулинотерапии

- 1. Дозу инсулина определяют индивидуально на основании концентрации глюкозы в крови до еды и через 1-2 часа после, глюкозурии и особенностей течения заболевания.
- 2. Доза составляет 0,6-1,2 ЕД/кг, из которых 2/3 приходится на прандиальный (перед приемом пищи) инсулин, 1/3 на базальный (фоновый) инсулин.
- 3. Средняя суточная доза 30-40 ЕД.
- 4. В период беременности потребность в инсулине обычно снижается в I триместре и возрастает во II-III триместре.
- 5. Во время родов и непосредственно после них потребность в инсулине может резко снизиться, иногда достигая 0-5 ЕД/сут.

НЛР инсулина: гипогликемия, увеличение массы тела, аллергические реакции, местная липодистрофия. Преходящие отеки ног, возникающие в связи с задержкой натрия в организме, часто появляются в течение первых недель инсулинотерапии. Нарушение зрения, которое может возникнуть вскоре после начала инсулинотерапии, связано с изменением рефракции хрусталика и самостоятельно проходит через 2-3 недели.

Традиционная инсулинотерапия стремлении основана на К максимальному сокращению числа инъекций. Преимущественное введение препаратов инсулина продленного действия не предотвращает постпрандиальную гипергликемию И стимулирует выброс контринсулярных гормонов (глюкагон, катехоламины, соматотропин, кортизол) в промежутках между приемами пищи. Интенсивная (базисболюсная) инсулинотерапия имитирует работу здоровой поджелудочной железы. Препараты инсулина короткого или ультракороткого действия вводятся перед каждым приемом пищи, а пролонгированного инсулина 1-2 Таким образом базальная раза сутки. модулируется стимулированная повышением уровня глюкозы в крови секреция Интенсивная инсулинотерапия предполагает инсулина. адекватный (6-8 раз в сутки) контроль (самоконтроль) гликемии. Интенсивная инсулинотерапия до и во время беременности позволяет добиться более строгой компенсации углеводного обмена И снизить частоту гипогликемических состояний. В многоцентровом исследовании DCCT было показано, что интенсивная инсулинотерапия позволяет добиться более стойкой компенсации И замедления прогрессирования микрососудистых осложнений СД.

Помповая инсулинотерапия

Наиболее современный метод интенсивной инсулинотерапии — непрерывное подкожное введение инсулина с помощью специального дозатора (помповая инсулинотерапия). Введение экзогенного инсулина

должно имитировать физиологический профиль инсулина, воспроизводить как базальный, так и постпрандиальные подъемы инсулина. Катетер для доставки инсулина устанавливается под кожу с помощью специального устройства – сертера. Смена катетера проводится один раз в 3-4 дня. При помповой инсулинотерапии используются препараты инсулина короткого и ультракороткого действия. Система позволяет моделировать базальную с учетом времени суток инсулина И индивидуальной чувствительности. В помпе программируются дозы и длительность введения болюсного инсулина в зависимости от калорийности, состава пищи (углеводы, белки, жиры) и продолжительности ее приема. Помпа учитывает количество активного инсулина в тканях, предотвращая передозировку инсулина.

Гибкий режим дозирования инсулина с использованием круглосуточного мониторирования гликемии позволяет достигать физиологических значений гликемии без увеличения количества гипогликемических состояний. При появлении первых признаков гипогликемии введение инсулина временно прекращают. Во избежание гипогликемических состояний в I триместре беременности целесообразно переводить больных на помповую инсулинотерапию еще на этапе планирования беременности. Во время беременности ориентировочная суточная потребность в инсулине возрастает с 0,5-0,6 ед/кг массы тела до 0,9-1,0 ед/кг массы тела к 32-33-й неделе с последующим снижением к родам.

4.8. КОНТРАЦЕПЦИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Таблица 32

Выбор метода контрацепции

| | Метод контрацепции | | |
|--|---|--|--|
| Состояние здоровья женщины, больной СД | Таблетированные | Механические, местные, хирургические | |
| Больные СД 1 типа, достигшие индивидуальных целевых показателей углеводного обмена, без выраженных сосудистых осложнений | Клайра (контрацептив с динамическим режимом дозирования, идентичный натуральным половым стероидам); • Зоэли (контрацептив с монофазным режимом дозирования, содержащий эстрадиол, идентичный натуральному эндогенному эстрогену); • Триквилар, Три-Мерси (трехфазные оральные контрацептивы) | • Вагинальные | |
| Больные СД 2 типа, достигшие или близкие к достижению индивидуальных целевых показателей углеводного обмена | Клайра (контрацептив с динамическим режимом дозирования, идентичный натуральным половым стероидам) Зоэли (контрацептив с монофазным режимом дозирования, содержащий эстрадиол, идентичный натуральному эндогенному эстрогену) Триквилар, Три – Мерси (трехфазные оральные контрацептивы) Джес Plus (+кальция левомефолат 0,451 мг) Ярина Plus (+кальция левомефолат 0,451 мг) Логест, Мерсилон, Марвелон, Новинет, | гормональные контрацептивы — «Нова- Ринг» • Внутриматочная контра- цепция (Си-ВМС; ЛНГ – ВМС «Мирена») | |

| | Жанин (КОК с эстрадиолом, низко- и микродозированные КОК, содержащие 15-30 мкг этинилэстрадиола) | |
|--|--|--|
| Больные СД 2 типа с гипертриглицеридемией и нарушениями функции печени | Не показаны | ЛНГ – ВМС – «Мирена» |
| Больные СД 1 типа, не достигшие целей контроля гликемии и/или с выраженными сосудистыми осложнениями | Не показаны | Механические (безусые Си – ВМС; ЛНГ – ВМС «Мирена») и химические (спринцевания, пасты) |
| Больные СД 1 типа, имеющие 2 и более детей и/или тяжелое течение основного заболевания | Не показаны | ЛНГ – ВМС – «Мирена»; добровольная хирургическая стерилизация |

Больным СД не рекомендуются следующие методы контрацепции:

- чистые прогестагены у больных СД 1 типа (кроме ЛНГ ВМС «Мирена»);
 - влагалищная диафрагма;
 - ритмический метод контрацепции.

Негормональные методы контрацепции у больных СД

- больные СД могут успешно и безопасно применять барьерные методы контрацепции;
- хирургическая стерилизация у больных СД представляет собой эффективный метод контрацепции, однако оперативное само вмешательство у больных СД даже в отсутствие сосудистых осложнений чревато более медленным заживлением операционной раны, а наличие таких осложнений повышает осложненного риск течения послеоперационного периода (в частности, инфекционных осложнений). В связи с этим в случае решения использовать этот метод контрацепции рекомендуется назначение профилактических курсов антибиотиков.

В период лактации рекомендуются следующие методы контрацепции:

- прогестагены предпоследнего поколения (Дезогестрел «Чарозетта»);
- внутриматочная контрацепция (безусые Cu- BMC не ранее, чем через 6 недель после родов; ЛНГ BMC «Мирена» не ранее, чем через 6 недель после родов);
 - химические (спринцевания, пасты).

ГЛАВА 5. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Патология щитовидной железы встречается у женщин в 5-10 раз Заболевания шитовидной чаще, мужчин. чем У железы. сопровождающиеся нарушением ее функции, оказывают неблагоприятное влияние на репродуктивную систему женщины, приводят к расстройствам менструального цикла и снижению фертильности. Во время беременности патология щитовидной железы выявляется у 5-15% женщин. Несмотря на то, что диффузный токсический зоб и гипотиреоз относительно редко встречаются при беременности (0,05-0,2% и 1-5% соответственно), каждый случай выявления этих заболеваний у беременных женщин ставит перед врачами комплекс труднорешаемых проблем, поскольку неустраненный тиреотоксикоз И некомпенсированный гипотиреоз оказывают неблагоприятное воздействие на течение беременности, родов, состояние Несмотря области новорожденного. на достижения тиреоидологии, медицинская и социальная значимость заболеваний щитовидной железы остается высокой. Так, по данным ВОЗ (2001), около 30% населения земного шара (1,6 млрд. человек) имеет риск развития йоддефицитных заболеваний, около 700 страдают млн. человек различными формами зоба, более 50 млн. детей страдают от различной степени йодной недостаточности и около 43 млн. имеют задержку умственного развития. Для России эта проблема является не менее актуальной, поскольку большая часть ее территории относится к регионам дефицита йода различной степени тяжести.

5.1. ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

«Щитовидной» — железу назвал Томас Уортон в 1656 году. В то время считалось, что она выполняет лишь косметическую функцию, придавая шее более изящную форму. В настоящее время известно, что

гормоны щитовидной железы трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) – совершенно необходимы для нормального функционирования организма. Действуя через ядерные рецепторы, они усиливают транспорт аминокислот и сахаров через клеточную мембрану; стимулируют синтез аденозинтрифосфата ферментов, использующих энергию $(AT\Phi)$ эффект); РНК-полимеразы; (калоригенный усиливают активность чувствительность органов И тканей к катехоламинам; стимулируют синтез гормона роста в гипофизе. В физиологических дозах они обладают анаболическим, в избыточных – катаболическим действием. Количество ядерных рецепторов к тиреоидным гормонам неодинаково в различных тканях и органах. Наибольшей чувствительностью к гормонам щитовидной железы обладают миокард, печень, гипофиз, наименьшей – гонады и селезенка.

Гормоны щитовидной железы оказывают влияние на половое развитие, гормональную и овуляторную функции яичников. Тиреоидные гормоны участвуют в формировании трофобласта, под их контролем находится эмбриогенез, дифференцируются и созревают практически все органы и системы органов, закладываются и формируются основные функции мозга, определяя в дальнейшем интеллектуальное развитие.

Широко распространенное представление о значительном усилении функции щитовидной железы во время физиологически протекающей беременности основано на увеличении размеров щитовидной железы и повышении уровня общих фракций тиреоидных гормонов в крови беременных женщин. Во время беременности на щитовидную железу оказывают влияние три фактора:

- возрастание степени связывания тиреоидных гормонов с белками крови;
 - повышение в крови уровня ХГ;
 - развитие относительного дефицита йода.

Увеличение содержания в крови общих фракций тиреоидных гормонов при физиологической беременности обусловлено усиленной продукцией ТСГ печенью под воздействием плацентарных эстрогенов (эстриола, эстрона и эстрадиола). Они повышают также чувствительность тиреотрофов гипофиза к ТРГ за счет стимуляции синтеза его рецепторов. Эстрогены не только стимулируют синтез ТСГ в печени, но и включение сиаловых кислот в молекулу ТСГ, что значительно увеличивает его период полужизни в циркуляции из-за снижения захвата из плазмы этого белка специфическими рецепторами гепатоцитов. Этот молекулярный вариант гликопротеида составляет не более 10% от общего количества ТСГ и относится к классу белков, связанных с беременностью. Содержание ТСГ увеличивается со второй недели беременности и прогрессивно нарастает, достигая максимума к 18-20-й неделе. Содержание в крови Т4 увеличивается уже в первом триместре, достигает плато к 20 неделям беременности и остается на этом уровне до родов. В послеродовом периоде происходит постепенное снижение в крови общих фракций тиреоидных гормонов. В физиологических условиях продукция Т4 во время беременности возрастает примерно на 30-50%. Во второй половине беременности происходит постепенное снижение содержания в крови свободных фракций Т4 и Т3, увеличение содержания реверсивного, метаболически неактивного Т3 (р. Т3). К родам уровень св. Т4 и св. Т3 становится примерно на 25-30% ниже, чем у небеременных женщин. Снижение свободных фракций тиреодных гормонов в крови связано, с одной стороны, с повышением уровня ТСГ, а с другой – с образованием в плаценте большого количества 3,5' – дейодиназы (D3), осуществляющей трансформацию Т4 и Т3 в неактивные метаболиты. В регионе умеренного йодного дефицита снижение общих и свободных фракций Т4 и Т3 в крови более выражено, чем при достаточном потреблении йода. При этом наблюдается увеличение частоты относительной гипотироксинемии вдвое (с 30 до 70%).

Наблюдаемое в I триместре беременности снижение уровня ТТГ и

некоторое повышение уровня св. Т4 в крови связано с неспецифическим действием ХГ. Тиреотропная активность ХГ может быть объяснена некоторым сходством между специфическими β-субъединицами ТТГ и ХГ, а также общностью G-протеина, присоединяющегося к рецептору, что создает основу для перекрестных реакций ХГ с рецептором ТТГ. ХГ стимулирует выработку Т4, что в соответствии с принципом обратной связи тормозит секрецию ТТГ гипофизом. Обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем $X\Gamma$ и св. T4 в I триместре беременности. Повышение уровня ХГ на 10000 МЕ/л приводит к увеличению уровня св. Т4 на 0,6 пмоль/л и снижению уровня ТТГ на 0,1 мМЕ/л. У подавляющего большинства здоровых беременных женщин стимулирующий эффект ХГ на щитовидную железу является относительно слабым. Иногда уровень ТТГ может снижаться в крови ниже 0,2 мМЕ/л, отражая подавление тиреотропной функции гипофиза. Клинически выраженный гипертиреоз беременных (2-4%) развивается у женщин с неукротимой рвотой и многоплодной беременностью. Обычно гипертиреоз беременных не требует лечения и разрешается во II триместре беременности. Связь гипертиреоза беременных с гиперпродукцией ХГ подтверждается тем, что гиперфункция щитовидной железы нередко наблюдается у женщин с трофобластической болезнью. С увеличением срока беременности происходит некоторое повышение уровня ТТГ в крови, особенно заметное в регионах с недостаточным потреблением йода. Своевременное назначение йодида калия сдерживает этот процесс.

Другим фактором, оказывающим влияние на щитовидную железу во время беременности, является относительный дефицит йода, связанный с увеличением почечного клиренса йода за счет усиления клубочковой фильтрации и переходом части йода через плаценту к плоду. В регионах с достаточным потреблением йода (Япония, Скандинавия, США и др.) щитовидная железа в течение беременности легко приспосабливается к предъявляемым к ней требованиям и объем щитовидной железы

существенно не меняется. В регионах с пограничным потреблением йода во время беременности происходит постепенное увеличение размеров щитовидной железы, обусловленное усилением тиреотропной функции гипофиза, при этом уровень ТТГ в крови беременных женщин не выходит за пределы физиологических колебаний.

Таким образом, во время беременности отмечается:

- повышение уровня общих Т4 и Т3;
- физиологическое снижение ТТГ в первой половине беременности;
- повышение уровня ТСГ (в печени).

5.2. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗМЕРОВ, СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Осмотр и пальпация позволяют определить размеры, консистенцию железы, наличие в ней узлов, их величину, форму, подвижность при глотании, увеличение регионарных лимфоузлов. Различают две степени увеличения щитовидной железы (ВОЗ, 1994):

Степень 0 – зоба нет.

Степень I – зоб не виден, но пальпируется, при этом размеры его долей больше дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого.

Степень II – зоб пальпируется и виден на глаз.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) дает более точное представление о размерах и структуре железы, ее гомо- или гетерогенности, наличии в ней узлов, их величине и эхогенной плотности.

Объем щитовидной железы (V) рассчитывают по формуле J. Brunn:

V правой доли = $a \times b \times c \times 0,479$

V левой доли = $a \times b \times c \times 0,479$

V железы (cм³) = V правой доли + V левой доли,

где a — длина; b — ширина; c — высота доли в см.

У женщин зоб диагностируется, если объем железы превышает $18~{\rm cm}^3.$

Магнитно-резонансная томография (МРТ) помогает оценить структуру железы, выявить сдавление увеличенной железой соседних органов.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием полученного материала используется при узловом зобе, когда размеры узла превышают 10 мм.

Наиболее точно морфологическую основу узлового зоба определяют с помощью послеоперационного гистологического исследования.

Деструктивные процессы в щитовидной железе могут сопровождаться повышением уровня **тиреоглобулина** в крови (в норме 7,5-113,2 нмоль/л).

Для определения функции щитовидной железы определяют содержание **тиреоидных гормонов** с помощью **иммуноферментных методов.** В физиологических условиях содержание **общего Т4** составляет 65-116 нмоль/л, **св. Т4** – 10-26 пмоль/л, **общего Т3** – 1,2-3,0 нмоль/л, **св. Т3** – 4,0-7,5 пмоль/л.

Наиболее чувствительным интегральным показателем функционального состояния щитовидной железы является **определение ТТГ в крови.** В норме его уровень колеблется от 0,2 мМЕ/л до 3,4 мМЕ/л.

Поглощение радиоактивного йода и сканирование щитовидной железы дают косвенные представления о функциональной активности железы в целом или отдельных узловых образований. Диагностические методы с введением радиоактивных изотопов внутрь не рекомендуется использовать у женщин, планирующих беременность, и строго противопоказаны во время беременности.

Проба с ТРГ (определение ТТГ и пролактина до и через 60 и 120 мин после внутривенного введения 500 мкг ТРГ) проводят для дифференциальной диагностики первично-гипофизарного и первично-гипоталамического гипотиреоза. При первично-гипофизарном поражении реакция на ТРГ отсутствует.

Аутоиммунная природа заболевания подтверждается наличием в крови аутоантител к тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе (ТПО) (аутоиммунный тиреоидит) и аутоантител к рецептору ТТГ (диффузный токсический зоб).

У всех женщин, планирующих беременность, или на ранних сроках беременности проводится УЗИ щитовидной железы и определение в крови содержания св. Т4, ТТГ и аутоантител к ТПО.

5.3. ДИФФУЗНЫЙ НЕТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) представляет собой диффузное увеличение щитовидной железы, не сопровождающееся усилением ее функциональной активности.

Эпидемиология

ДНЗ – самая распространенная эндокринная патология. Частота выявления зависит от содержания йода в окружающей среде и колеблется от 5-10 до 80-90%.

Классификация

ДНЗ подразделяется на эндемический зоб, встречающийся в местностях с дефицитом йода в окружающей среде, и спорадический зоб, не связанный с дефицитом йода.

Этиология

Причиной развития ДНЗ является дефицит йода в окружающей среде (эндемический зоб) частичные ферментативные или нарушающие синтез тиреоидных гормонов (спорадический Физиологическое потребление йода составляет 120-150 мкг в сутки. О количестве потребляемого йода судят по экскреции его с мочой. Экскреция йода с мочой менее 100 мкг/л указывает на легкую, менее 50 мкг/л – среднюю и менее 20 мкг/л – тяжелую эндемию. При йодной эндемии средней и тяжелой степени может наблюдаться гипофункция щитовидной железы с адекватным повышением ТТГ в крови (см. раздел «Гипотиреоз»).

Патогенез

Гиперплазия щитовидной железы рассматривается в качестве компенсаторной реакции на несостоятельность ферментативной системы, обеспечивающей синтез тиреоидных гормонов, или на дефицит йода. Вероятно, увеличение щитовидной железы происходит в результате усиления тиреотропной функции гипофиза. Однако у большинства больных ДНЗ уровень ТТГ в крови не повышен. Возможно, в условиях дефицита йода повышается чувствительность щитовидной железы к тиреотропной стимуляции. В формировании зоба участвуют тканевые факторы роста, синтез которых находится под контролем эстрогенов. Этим объясняется половое различие в частоте выявления ДНЗ (у женщин он встречается почти в 10 раз чаще, чем у мужчин), увеличение щитовидной железы при беременности и нередкое сочетание с пролиферативными процессами в репродуктивной системе, связанных с гиперэстрогенемией (миома матки, гиперплазия эндометрия, фиброзно-кистозная мастопатия).

Клиническая картина ДНЗ

Ограничивается увеличением округлости шеи при значительном увеличении размеров щитовидной железы.

В регионах с достаточным или пограничным потреблением йода ДНЗ не сопровождается снижением функции щитовидной железы и не отрицательного действия на функциональное состояние оказывает яичников, течение и исход беременности. Действительно, ДНЗ часто сочетается с бесплодием, обусловленным гормональной недостаточностью миомой матки, эндометриозом И фиброзно-кистозной яичников, мастопатией. В патогенезе всех этих заболеваний существенную роль играет абсолютная или относительная гиперэстрогенемия. Эстрогены через активацию ростовых факторов стимулируют гиперпластические процессы в различных тканях и органах, в том числе и в щитовидной железе. Этим объясняется небольшое, но достоверное увеличение щитовидной железы во вторую фазу менструального цикла, связь

увеличения щитовидной железы с гиперпластическими процессами в эндометрии, миометрии и молочных железах и хорошо известная половая ДНЗ. Гипердиагностика гипофункции разница заболеваемости щитовидной железы у женщин с ДНЗ и ановуляторным бесплодием, как правило, основывается на неспецифической симптоматике (сухость и пастозность кожи, ломкость волос, утомляемость, запоры) и не имеет лабораторного подтверждения. Восстановление овуляторного цикла на фоне терапии тироксином подтверждает ошибочный диагноз. Вместе с тем известно, что максимально переносимые (супрессивные) дозы тироксина способны восстанавливать овуляторный цикл у части эутиреоидных женщин гиперпролактинемической И нормопролактинемической недостаточностью яичников.

Во время беременности у женщин с ДНЗ происходит дальнейшее увеличение щитовидной железы в среднем на 20-30%. Это происходит под влиянием плацентарных эстрогенов и возникновения относительного дефицита йода. Интенсивность увеличения щитовидной железы зависит от содержания йода в окружающей среде. В регионах с достаточным потреблением йода (более 150 мкг/сут.) увеличение щитовидной железы выявляется у 5-15%, тогда как при выраженном дефиците йода (медиана йодурии менее 50 мкг/л) оно имеется у 46,8-85% беременных женщин. Выраженный дефицит йода может приводить к развитию гипофункции щитовидной железы матери и плода. В эндемичных по зобу местностях частота рождения детей с врожденным гипотиреозом. увеличена Описанную в литературе высокую частоту осложнений беременности при ДНЗ, по-видимому, можно связать с недиагностированным аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом.

Диагностика

При сборе анамнеза нередко больные указывают на наличие заболеваний щитовидной железы у близких родственников. При пальпации определяются увеличенные размеры щитовидной железы.

Лабораторные исследования

Содержание свободных фракций тиреоидных гормонов и ТТГ, как правило, не выходит за пределы физиологических колебаний. На этапах планирования беременности и в первом триместре беременности необходимо провести определение в крови аутоантител к тиреоглобулину и ТПО для исключения сопутствующего аутоиммунного тиреоидита.

Инструментальные исследования

С помощью УЗИ определяются размеры щитовидной железы и ее структура, рассчитывается объем щитовидной железы. У женщин зоб диагностируется, если объем железы превышает 18 см³.

Дифференциальная диагностика

Необходимо исключить наличие сопутствующего аутоиммунного тиреоидита. При аутоиммунном тиреоидите железа равномерно уплотнена, в крови определяется повышенный уровень аутоантител к тиреоглобулину и ТПО, при УЗИ – характерная для аутоиммунного тиреоидита картина.

Лечение

Цель лечения состоит в уменьшении размеров щитовидной железы. Еще в 1921 году D. Marine и O.R. Kimball показали, что увеличение щитовидной железы во время беременности может быть предотвращено приемом йода. Прием 200 мкг/сут. йодида калия значительно уменьшает, но не предотвращает полностью увеличение щитовидной железы во время беременности. Эту же дозировку йодида калия необходимо сохранить в период лактации, так как материнское молоко является единственным источником йода для ребенка первых месяцев жизни. Основным условием для планирования беременности является надежное поддержание эутиреоза.

В лечении эутиреоидного зоба могут использоваться три варианта терапии:

- 1. Монотерапия препаратами йода.
- 2. Монотерапия препаратами тироксина.
- 3. Комбинированная терапия препаратами йода и тироксина.

Наиболее оптимальным следует признать первый вариант терапии. Назначение 200 мкг препарата йода в день параллельно решает и вторую проблему – обеспечивает индивидуальную йодную профилактику.

На втором месте по предпочтительности стоит комбинированная терапия. Если женщина получала такую терапию еще до беременности, то переводить ее на монотерапию препаратами йода не следует. С другой стороны, если ранее назначалась терапия тироксином по поводу эутиреоидного зоба, то во время беременности целесообразно добавление 200 мкг йодида калия.

При нормальной функции щитовидной железы и небольшом ее увеличении дополнительное назначение супрессивной терапии тироксином впервые во время беременности вряд ли целесообразно, хотя безопасно как для матери, так и для плода, и в отдельных случаях может использоваться.

Несупрессивные дозы тироксина (эутирокса) не нарушают секрецию пролактина и последующую лактацию.

ДНЗ без нарушения функции щитовидной железы не оказывает влияния на течение беременности и родов.

Профилактика заболеваний, обусловленных дефицитом йода

Ликвидация йодного дефицита является самой доступной для реализации и эффективной программой укрепления общественного здоровья.

Существует три варианта йодной профилактики: массовая, групповая и индивидуальная. С 1998 года в России принят новый стандарт, согласно которому йодирование соли предполагает внесение на каждый килограмм соли 40 мг йодата калия (йодат более стоек, чем йодид).

Групповая профилактика подразумевает прием йодсодержащих ЛС группами особого риска по развитию йоддефицитных заболеваний. Речь идет в первую очередь о беременных, кормящих женщинах и детях.

Изменение объема щитовидной железы в ответ на изменившееся потребление йода происходит в течение нескольких месяцев и даже лет.

Поэтому при оценке йодной обеспеченности региона в настоящее время ориентируются на экскрецию йода с мочой (йодурия), которая рассматривается как основной эпидемиологический показатель, поскольку с мочой выделяется 80-90% потребляемого с пищей йода.

Таким образом, для оценки эффективности программ йодной профилактики используют два критерия: охват населения йодированной солью и концентрация йода в моче. Эффективной профилактическая программа является, когда более 90% населения потребляет йодированную соль (ВОЗ, 2001 г.).

Принципы йодной профилактики у беременных

- 1. Обследование щитовидной железы на предгравидарном этапе (пальпация щитовидной железы, ее ультразвуковое исследование, определение по показаниям уровня ТТГ, определение в крови аутоантител к тиреоглобулину и ТПО) для раннего выявления заболеваний тиреоидной системы и своевременной их коррекции с целью профилактики нарушений репродуктивной функции.
- 2. Скрининг беременных (УЗИ щитовидной железы, определение уровней ТТГ, св. Т4, определение в крови аутоантител к тиреоглобулину и ТПО, йодурии, консультация эндокринолога) с целью выявления и лечения заболеваний щитовидной железы во время гестации должен входить в перечень обязательного медицинского обследования!
- 3. Йодную профилактику назначать на этапе предгравидарной подготовки и продолжать во время беременности и период лактации в виде препаратов йодида калия (при отсутствии противопоказаний).
- 4. Не использовать йодсодержащие БАДы с целью индивидуальной йодной профилактики.
- 5. Носительство антител к тиреоидной пероксидазе не является противопоказанием к назначению йодида калия, хотя и требует

- динамического контроля функции щитовидной железы на протяжении беременности.
- 6. Если беременная получала монотерапию левотироксином еще до беременности, то с целью индивидуальной йодной профилактики ей также необходимо назначать 200 мкг йодида.
- 7. Противопоказанием для назначения индивидуальной йодной профилактики во время беременности является патологический тиреотоксикоз (болезнь Грейвса, тиреотоксическая аденома).

5.4. АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

(алгоритмы ведения больных гармонизированы с клиническими рекомендациями Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых 2013 г).

Аутоиммунный тиреоидит (тирсоидит Хашимото, лимфоцитарный тиреоидит) — это органное аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоидной инфильтрацией и деструкцией щитовидной железы.

Эпидемиология

Аутоиммунный тиреоидит чаще встречается у пациенток моложе 40 лет и является одной из наиболее частых причин первичного гипотиреоза. Заболевание поражает женщин в 10 раз чаще, чем мужчин. Аутоантитела к ТПО, как одни из признаков аутоиммунного тиреоидита, выявляются у 15-20% женщин в І триместре беременности. По данным Викгемского исследования, ежегодный риск развития гипотиреоза у женщин с повышенным уровнем в крови аутоантител к тиреопероксидазе составляет 2,1%. Обострение аутоиммунного тиреоидита после родов (послеродовый тиреоидит) встречается у 5-10% женщин.

Классификация

Аутоиммунный тиреоидит подразделяют на гипертрофический (с зобом) и атрофический (без увеличения железы).

Этиология

К заболеванию существует генетическая предрасположенность. Оно чаще развивается у лиц, имеющих антигены системы HLA DR3 и DR5. Дефицит Т-супрессоров способствует взаимодействию Т-хелперов с антигенами тиреоцитов и стимулирует В-лимфоциты к выработке антител к тиреоглобулину и ТПО. Развитию аутоиммунного тиреоидита нередко предшествуют инфекционные заболевания, инсоляция или избыточное поступление йода в организм.

Патогенез

Пол Т-хелперов В-лимфоциты влиянием превращаются плазматические клетки и продуцируют антитела к тиреоглобулину и ТПО. Аутоантитела кооперируются с Т-киллерами и оказывают цитотоксическое действие на фолликулярный эпителий. Помимо этого аутоантитела к ТПО фиксируют $C\frac{1}{3}$ фракцию комплемента и приводят к образованию патогенных иммунных комплексов, являющихся цитотоксичными для тиреоидного эпителия. Патогенные иммунные комплексы оказывают повреждающее действие на плаценту, могут приводить к плацентарной недостаточности и прерыванию беременности. Развитие атрофической формы аутоиммунного тиреоидита связывают с образованием аутоантител, блокирующих рецепторы ТТГ на поверхности тиреоцитов. Интенсивная деструкция тиреоидного эпителия может приводить к повышению в крови и Т4 и адекватному снижению ТТГ (деструктивный тиреотоксикоз). С уменьшением объема функционирующей ткани железы развивается преходящий, или стойкий, гипотиреоз.

Клиническая картина

В большинстве случаев заболевание начинается постепенно и не имеет характерных симптомов. Основным клиническим проявлением заболевания является плотная, безболезненная, увеличенная или неувеличенная щитовидная железа. В гипертиреоидной фазе заболевания наблюдаются признаки легкого тиреотоксикоза (потеря веса, тахикардия,

раздражительность и др.). Исходом аутоиммунного тиреоидита является стойкий гипотиреоз. Фазность течения наиболее выражена при послеродовом тиреоидите: через 2-4 мес. после родов наблюдается гипертиреоидная фаза, нередко сопровождающаяся ухудшением лактации; через 6-8 мес. происходит развитие преходящего, или стойкого, гипотиреоза.

Беременность фоне аутоиммунного тиреоидита на чаше сопровождается невынашиванием, развитием плацентарной недостаточности Антитиреоидные аутоантитела И гестоза. чаще крови которых в встречаются В женщин, y прошлом имелись самопроизвольный выкидыш ИЛИ неразвивающаяся беременность. Аутоантитела к ТПО и тиреоглобулину свободно проходят через плаценту, но не оказывают повреждающего действия на щитовидную железу плода. Антитела к ТПО способны фиксировать С¹/₃ фракцию комплемента, приводя к образованию патогенных иммунных комплексов. Патогенные иммунные комплексы участвуют в повреждении тканей последа и формировании плацентарной недостаточности. Кроме того, у женщин с аутоиммунным тиреоидитом В крови часто обнаруживаются антиовариальные и антифосфолипидные антитела, что само по себе может приводить к развитию плацентарной недостаточности и гестоза.

Диагностика

Физикальное исследование

При пальпации железа «деревянистой» плотности, подвижная при глотании, увеличенная при гипертрофической и неувеличенная при атрофической форме аутоиммунного тиреоидита.

Лабораторные исследования

В крови больных определяются аутоантитела к ТПО и/или тиреоглобулину. С прогрессированием беременности частота выявления антитиреоидных аутоантител в крови достоверно снижается, что связано с нарастающей иммуносупрессией. Содержание св. Т4 и ТТГ в крови зависит от фазы заболевания.

Инструментальные исследования

При УЗИ определяется гетерогенность ткани щитовидной железы. На фоне повышенной эхогенности выявляется множество мелких анэхогенных включений. При неравномерном поражении железы и подозрении на узел проводится тонкоигольная аспирационная биопсия. В пунктате в большом количестве определяются лимфоциты и плазматические клетки.

Дифференциальная диагностика

Отличить гипертрофическую форму аутоиммунного тиреоидита от ДНЗ позволяют плотность железы, характерная ультразвуковая картина и наличие в крови аутоантител к ТПО и тиреоглобулину. Деструктивный тиреоидите тиреотоксикоз при аутоиммунном отличается тиреотоксикоза, вызванного ДТЗ, слабой выраженностью клинических проявлений заболевания, отсутствием глазной симптоматики И аутоантител к рецептору ТТГ в крови.

Основные положения по диагностике АИТ

- 1. Диагноз АИТ не может быть установлен только на основании данных пальпации щитовидной железы, а также обнаружения увеличения или уменьшения ее объема.
- 2. «Большими» диагностическими признаками, сочетание которых позволяет установить диагноз АИТ, являются:
 - первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический);
 - наличие антител к ткани щитовидной железы и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.
- 3. При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер.
- 4. При выявлении гипотиреоза (субклинического или манифестного), диагностика АИТ позволяет установить

- природу снижения функции щитовидной железы, но практически не отражается на тактике лечения, которое подразумевает заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов.
- 5. Пункционная биопсия щитовидной железы для подтверждения диагноза АИТ не показана. Она преимущественно проводится в рамках диагностического поиска при узловом зобе.
- 6. Исследование динамики уровня циркулирующих антител к щитовидной железе с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения.

Основные принципы лечения АИТ

- 1. В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на **собственно аутоиммунный процесс** в щитовидной железе (препараты гормонов щитовидной железы, иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез и т.д.), доказавшие свою эффективность.
- 2. При манифестном гипотиреозе (повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4) показана заместительная терапия левотироксином в средней дозе 1,6-1,8 мкг/кг массы тела пациента. Критерием адекватности указанной терапии является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.
- 3. При субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в сочетании с нормальным уровнем Т4 в крови) рекомендуется:
- повторное гормональное исследование через 3-6 месяцев с целью подтверждения стойкого характера нарушения функции щитовидной железы; если субклинический гипотиреоз выявлен во время беременности, терапия левотироксином в полной заместительной дозе назначается немедленно;

- заместительная терапия левотироксином показана при стойком субклиническом гипотиреозе (повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 5-10 мЕд/л); у лиц старше 55 лет и при наличии сердечнососудистых заболеваний заместительная терапия левотироксином проводится при хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне приема препарата;
- критерием адекватности заместительной терапии субклинического гипотиреоза является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.
- 4. При выявлении у женщин, планирующих беременность, антител к ткани щитовидной железы и/или ультразвуковых признаков АИТ, необходимо исследовать функцию щитовидной железы (уровень ТТГ и свободного Т4 в крови) перед наступлением зачатия, а также контролировать ее в каждом триместре беременности.
- 5. Назначение препаратов левотироксина при АИТ (наличие антител к ткани щитовидной железы и/или ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии) без нарушения функции щитовидной железы (нормальный уровень ТТГ в крови) нецелесообразно. Оно может обсуждаться лишь в относительно редких случаях значительного увеличения щитовидной железы, вызванного АИТ.
- 6. Физиологические дозы йода (около 200 мкг/сутки) не способны индуцировать развитие гипотиреоза и не оказывают отрицательного влияния на функцию щитовидной железы при уже существующем гипотиреозе, вызванном АИТ.
- 7. При назначении больным АИТ препаратов, содержащих йод в фармакологических дозах (более 1 мг в день), следует помнить о возможном риске манифестации гипотиреоза (или повышении потребности в тиреоидных гормонах при субклиническом и манифестном гипотиреозе) и контролировать функцию щитовидной железы.

8. Цель лечения АИТ состоит в предупреждении развития гипотиреоза перед наступлением и во время беременности. У взрослых пациентов в отсутствии гипотиреоза медикаментозная терапия АИТ не проводится.

Основным ориентиром для принятия решения о назначении заместительной терапии тироксином во время беременности является уровень ТТГ: *лечение показано в ситуации, когда у носительницы АТ ТПО он превышает 2,5 мЕд/л.* Этим женщинам показана терапия тироксином на протяжении всей беременности. Доза тироксина — 1,6 мкг/кг веса + 50-70 мкг. Уровень ТТГ необходимо контролировать в каждом триместре беременности.

Хирургическое лечение

Показанием к резекции щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите являются большие размеры железы с выраженными симптомами сдавления соседних тканей и органов. Обычно операцию выполняют до наступления беременности или после родоразрешения.

При планировании беременности у женщин с аутоиммунным тиреоидитом необходимо назначать несупрессивные дозы тироксина (50-75 мкг/сут.) и контролировать содержание ТТГ в крови не реже одного раза в два месяца. Потребность в тироксине во время беременности возрастает приблизительно на одну треть. Целесообразно увеличивать дозу тироксина с последующей (через один месяц) ее коррекцией в зависимости от уровня ТТГ в крови.

5.5. ПОСЛЕРОДОВЫЙ ТИРЕОИДИТ

Послеродовый тиреоидит является относительно редко диагностируемым заболеванием. Эта патология встречается у 5-10% женщин после родов. По нашим данным, послеродовый тиреоидит поражает щитовидную железу у 5,9% женщин независимо от наличия или отсутствия акушерской патологии и является обострением латентного

аутоиммунного тиреоидита. Установлена зависимость возникновения послеродового тиреоидита от наличия в крови аутоантител к тиреоидным антигенам и определенных антигенов HLA-системы (DR3 и DR5).

Послеродовый тиреоидит развивается у трети женщин, в крови которых определялись антитиреоидные аутоантитела до или на ранних стадиях беременности, но у 50% женщин с АТ ТПО не развивается. Заболевание возникает после родов и сочетает в себе ряд признаков аутоиммунного тиреоидита (безболезненное уплотнение щитовидной железы, лимфоцитарная инфильтрация тиреоидной ткани, повышенное антитиреоидных аутоантител крови) содержание В И подострого тиреоидита (сниженный захват радиоактивного йода щитовидной железой, фазность течения заболевания). Послеродовый тиреоидит сопровождаться симптомами тиреотоксикоза (через 2-4 мес. после родов) в результате деструкции тиреоидной паренхимы с последующим (через 6-8 мес. после родов) переходом в преходящую гипотиреоидную фазу.

У части женщин развивается стойкий гипотиреоз. У большинства женщин с послеродовым тиреоидитом эутиреоз восстанавливается через Наиболее ГОД после родов. информативными диагностическими признаками послеродового тиреоидита являются повышенная плотность щитовидной железы при пальпации, гетерогенность тиреоидной ткани при УЗИ, повышенное содержание в крови аутоантител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину и фазные изменения функциональной активности щитовидной железы. Нередко стертая клиническая картина заболевания невозможной диагностику послеродового тиреоидита без целенаправленного лабораторного обследования.

К факторам, предрасполагающим к развитию заболевания, относят ДНЗ, наличие антитиреоидных аутоантител в крови во время беременности, сопутствующую системную или органную аутоиммунную патологию. Прием тироксина при беременности не предотвращает развитие послеродового тиреоидита.

Послеродовый тиреоидит, как правило, не требует медикаментозного лечения. Однако при выраженных симптомах тиреотоксикоза назначают β-адреноблокаторы. Тиреостатики не показаны. При гипотиреозе показана заместительная терапия тироксином. Через год тироксин отменяют и проводят контроль ТТГ, Т4 св. для определения дальнейшей тактики ведения.

Для своевременной диагностики стойкого первичного гипотиреоза у всех женщин с послеродовым тиреоидитом через год после родов необходимо проводить обследование функционального состояния щитовидной железы.

5.6. ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз — это синдром, обусловленный дефицитом тиреоидных гормонов в организме.

Эпидемиология

Распространенность клинически выраженного гипотиреоза в популяции составляет 0,5-2%, субклинического гипотиреоза – 5-10%.

Классификация

Различают гипотиреоз первичный, развившийся в результате поражения самой щитовидной железы, и центральный (гипоталамогипофизарный, вторичный и третичный) возникающий в результате дефицита ТТГ гипофиза или ТРГ гипоталамуса. Первичный гипотиреоз в свою очередь подразделяется на врожденный и приобретенный. Приобретенный гипотиреоз может быть клинически выраженным – явным и субклиническим, выявляемым с помощью лабораторного обследования.

Этиология

Наиболее частой причиной развития гипотиреоза является деструкция щитовидной железы в результате аутоиммунного (послеродового) тиреоидита. Ятрогенные формы первичного гипотиреоза

возникают после операций на щитовидной железе, радиойодтерапии или в результате передозировки тиреостатических препаратов при лечении ДТЗ. Относительно редко встречающийся гипофизарный гипотиреоз может быть связан с послеродовым некрозом гипофиза, его аутоиммунным поражением (аутоиммунный гипофизит), удалением или облучением гипофиза.

Патогенез

Дефицит тиреоидных гормонов определяет снижение интенсивности всех обменных процессов. Снижение калоригенного эффекта приводит к гипотермии. Накопление в тканях и органах продуктов белкового метаболизма гликозаминогликанов, обладающих высокой вызывает гидрофильностью, мукоидный отек кожи, слизистых, внутренних органов. Явный гипотиреоз нарушает у женщин механизм положительной обратной связи между яичниками и гипофизом, что приводит к ановуляции и нарушению менструального цикла вплоть до аменореи. Содержание гонадотропинов в крови при этом не выходит за пределы колебаний базального уровня ФСГ и ЛГ у здоровых женщин. Приблизительно у половины больных выявляется гиперпролактинемия, объясняющаяся способностью ТРГ стимулировать секрецию гипофизом не только ТТГ, но и пролактина. При относительно кратковременно существующем гипотиреозе, не полностью компенсированном субклиническом гипотиреозе овуляторная функция яичников может быть наступление беременности. сохранена и возможно Так беременности увеличивается потребность в тиреоидных гормонах, на ее гипофункция фоне может развиваться щитовидной аутоиммунном тиреоидите или декомпенсация ранее существовавшего гипотиреоза.

Клиническая картина

У больных наблюдается мукоидный отек лица, конечностей, языка, внутренних органов. Кожа сухая, утолщенная, бледная, иногда желтоватая.

Больные жалуются на сонливость, вялость, снижение памяти, зябкость, ломкость и выпадение волос, иногда боли за грудиной, запоры, снижение слуха. У больных определяется брадикардия, низковольтная ЭКГ. Клинический анализ крови выявляет наличие анемии, чаще гипохромной. Уровень холестерина в крови повышен. Клиника гипотиреоза во время беременности не имеет специфических проявлений.

Первичный гипотиреоз является причиной гормональной недостаточности яичников у 4% женщин с ановуляторным бесплодием. У больных гипотиреозом сохранен физиологический базальный уровень ЛГ и ФСГ в крови, однако отмечено снижение ответа ЛГ на введение гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ). Поскольку ТРГ способен стимулировать секрецию гипофизом не только ТТГ, но и пролактина, гипофункцию яичников при первичном гипотиреозе обычно относят к одной из форм гиперпролактинемического гипогонадизма. При этом установлено, что гиперпролактинемия и лакторея встречаются лишь у половины больных, тогда как нарушения репродуктивной функции наблюдаются практически у всех женщин с выраженным первичным гипотиреозом.

Моделирование предовуляторного подъема эстрогенов с помощью экзогенного эст-радиола выявило у женщин с гипотиреозом повреждение механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом, обеспечивающего созревание доминантного фолликула и овуляцию в физиологических условиях, что связано, вероятно, с нарушением моноаминергического и опиоидного контроля секреции ГРГ гипоталамусом.

Гиперпролактинемия при первичном гипотиреозе возникает на фоне снижения дофаминергического торможения лактотропной функции гипофиза и не является ведущей причиной нарушения репродуктивной функции. Компенсация гипотиреоза тироксином сопровождается у большинства больных восстановлением репродуктивной функции.

Сохранение гиперпролактинемии, лактореи и ановуляции на фоне адекватной заместительной терапии больных длительно существующим первичным гипотиреозом следует рассматривать качестве косвенного признака наличия y них вторичной Для пролактинсекретирующей аденомы гипофиза. подтверждения диагноза целесообразно провести МРТ гипоталамо-гипофизарной области. При подтверждении диагноза показана терапия агонистами дофамина: бромокриптин в начальной дозе 5-7,5 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта. Обычно беременность у женщин с первичным гипотиреозом наступает на фоне заместительной терапии.

Осложнения беременности

Гипотиреоз повышает частоту аномалий развития плода, в том числе количественных и структурных хромосомных аберраций. Невынашивание беременности при гипотиреозе достигает 35-50%. Беременность часто осложняется анемией, гестозом. Может наблюдаться тенденция к перенашиванию. Роды могут осложняться слабостью родовой деятельности, послеродовый период — кровотечением. Несмотря на повышенный уровень пролактина в крови, послеродовый период осложняется гипогалактией.

Диагностика

Иногда больные указывают на заболевания щитовидной железы у близких родственников. Некоторые больные перенесли в прошлом операцию на щитовидной железе по поводу узлового зоба или ДТЗ.

Физикальное исследование

Наличие мукоидного отека, сухости кожи, брадикардии, ломкости и выпадения волос дают основание заподозрить наличие у больной первичного гипотиреоза.

Лабораторные исследования

Диагноз гипотиреоза должен быть обязательно подтвержден результатами гормонального обследования.

Если у беременной женщины выявляется уровень ТТГ < 0,1 мЕд/л, речь, как правило, идет о гиперфункции ЩЖ, которая в 95% случаев носит физиологический характер, обозначается как транзиторный гестационный гипертиреоз и не требует каких-либо вмешательств. В ряде случаев может идти речь о болезни Грейвса, которая чаще предшествует наступлению беременности, чем манифестирует на ее фоне.

Уровень ТТГ 0,1-2,5 мЕд/л считается нормальным и не требует никаких действий.

При уровне ТТГ 2,5-4,0 мЕд/л заместительная терапия имеет большие основания, когда у женщины выявляются циркулирующие АТ-ТПО и/или другие признаки АИТ.

Уровень ТТГ более 4,0 мЕд/л соответствует гипотиреозу и требует назначения заместительной терапии L-T4.

При явном первичном гипотиреозе содержание в крови св. Т4 не превышает 10 пмоль/л, св. Т3 – 4 пмоль/л, уровень ТТГ в крови адекватно повышен – более 10 мМЕ/л. При субклиническом гипотиреозе содержание тиреоидных гормонов в крови обычно не выходит за пределы физиологических колебаний, тогда как уровень ТТГ повышен от 4 мМЕ/л до 10 мМЕ/л.

Инструментальные исследования

При приобретенном гипотиреозе размеры щитовидной железы могут соответствовать нормальным, быть увеличенными или уменьшенными. УЗИ щитовидной железы нередко выявляет структурные изменения, характерные аутоиммунного тиреоидита. При ДЛЯ врожденном гипотиреозе определяются ИЛИ резко увеличенные, ИЛИ резко уменьшенные размеры щитовидной железы.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику первичного и вторичного гипотиреоза проводят до наступления беременности. При вторичном гипотиреозе мукоидный отек (микседема) не выражен, гипотиреоидные значения тиреоидных гормонов сочетаются с низким уровнем ТТГ в крови. Вторичный гипофизарный гипотиреоз нередко сопровождается выпадением других тройных функций гипофиза (адренокортикотропной, гонадотропной) с соответствующими клиническими и лабораторными проявлениями. Проба с ТРГ при третичном – гипофизарном поражении отрицательный результат. При дает первично-гипоталамическом гипотиреозе, обусловленном дефицитом ТРГ, повторное внутривенное введение ТРГ вызывает повышение уровня ТТГ крови. Первичный гипотиреоз необходимо дифференцировать с заболеваниями, имеющими сходные клинические проявления (отеки, анемия, тугоухость, алопеция, лакторея).

Заместительная терапия гипотиреоза во время беременности

- 1. Компенсированный гипотиреоз не является противопоказанием для планирования беременности.
- 2. Во время беременности происходит увеличение потребности в Т4, что требует увеличения дозы L-тироксина.
- 3. Следует увеличить дозу L-тироксина на 50 мкг сразу после наступления беременности у женщин с компенсированным гипотиреозом.
- 4. Необходим контроль уровня ТТГ, Т4 св. каждые 8-10 недель.
- 5. Адекватной заместительной терапии соответствует поддержание низконормального (менее 2 мЕд/л) уровня ТТГ и высоконормального уровня Т4 св.
- 6. При гипотиреозе, впервые выявленном во время беременности, женщине сразу назначается полная заместительная доза тироксина (2,3 мкг/кг веса), без ее постепенного увеличения, принятого для лечения гипотиреоза вне беременности.
- 7. Подходы к лечению манифестного и субклинического гипотиреоза во время беременности не отличаются.

8. После родов доза тироксина снижается до обычной заместительной (1,6-1,8 мкг/кг веса).

Если уровень ТТГ исходно на момент постановки диагноза в начале беременности был достаточно высоким (более 20 мЕд/кг), он может не нормализоваться и к концу беременности.

5.7. ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

В неонатальном периоде недостаточность функции щитовидной железы занимает второе место среди патологии желез внутренней секреции, уступая лишь адреногенитальному синдрому. Врожденный гипотиреоз выявляется с частотой 1:3000 - 1:4000 новорожденных. В выраженным дефицитом йода частота регионах врожденного гипотиреоза может достигать 9-11%. В большинстве случаев (85-90%) его причиной является гипоплазия или аплазия щитовидной железы (гипотиреоз без зоба), в остальных случаях гипотиреоз развивается в результате ферментативных дефектов в синтезе тиреоидных гормонов, выраженного дефицита йода, трансплацентарного перехода блокирующих антител к рецептору ТТГ или применения во время беременности тиреостатических препаратов (гипотиреоз с зобом).

Врожденный гипотиреоз сопровождается задержкой внутриутробного развития, брадикардией, отеками, периферическим цианозом, низким грубым голосом при плаче, затяжной желтухой. Размеры большого родничка увеличены. Отсутствие адекватной заместительной терапии приводит к прогрессирующему отставанию психомоторного развития и скелета и к формированию в дальнейшем симптомокомплекса кретинизма.

В связи с недостаточной выраженностью клинических проявлений заболевания в первые дни и недели жизни и серьезные последствия поздней диагностики заболевания, с середины 1970-х годов во многих странах внедрена государственная программа неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз. Впервые скрининг на врожденный гипотиреоз

был проведен в 1973 году в Канаде J.H. Dussault и С. Laberge путем определения содержания Т4 в высушенной капле крови на фильтровальной бумаге радиоиммунологическим методом.

В настоящее время ранняя диагностика гипотиреоза строится на базе лабораторных скрининг-программ определения уровня ТТГ и Т4 в крови новорожденных. В Западной Европе, Японии и Австралии скрининг включает определение уровня ТТГ в крови на 5-й день жизни, у недоношенных на 7-й день жизни. При этом пороговый уровень ТТГ зависит от используемой методики. В США и Канаде определяют уровень Т4 в капиллярной крови в первый день жизни, что связано с ранней выпиской родильниц (на первые сутки после родов). Если уровень Т4 оказывается ниже установленной границы нормы на 10-20%, определяют содержание ТТГ в крови. В Российской Федерации скрининг на врожденный гипотиреоз проводится с 1994 г. Для этого используется определение уровня ТТГ в крови. Уровень ТТГ менее 20 мМЕ/л расценивается как вариант нормы. Более высокие значения ТТГ в крови требуют повторного обследования для исключения или подтверждения врожденного гипотиреоза. Ложноположительные результаты нередко связаны с наличием физиологического гипертиреоза новорожденных. При постановке диагноза врожденного гипотиреоза уточнить его природу позволяет эхография щитовидной железы новорожденного: ее объем менее 0,47 см³ говорит в пользу гипоплазии щитовидной железы, тогда как объем железы более 0,71 см³ указывает на нарушение синтеза тиреоидных гормонов. Сразу же после подтверждения диагноза врожденного гипотиреоза необходимо начать заместительную терапию тироксином в начальной дозе 10-15 мкг/кг в сутки.

Своевременно начатая заместительная терапия тироксином существенно уменьшает отдаленные последствия врожденного гипотиреоза.

Неонатальный скрининг позволяет диагностировать не только выраженные формы врожденного первичного гипотиреоза, но и менее

тяжелые степени нарушения функции щитовидной железы, в частности транзиторный гипотиреоз. Частота транзиторного гипотиреоза в Российской Федерации составляет 2,4%, достигая в отдельных регионах выраженного йодного дефицита 6,4%. Помимо дефицита йода причиной развития транзиторного гипотиреоза может быть поступление от матери аутоантител, блокирующих рецепторы ТТГ. Обычно они обнаруживаются в крови женщин, ранее лечившихся по поводу ДТЗ, а также у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Транзиторный неонатальный гипотиреоз также может развиться у детей, матери которых получали большие дозы антитиреоидных препаратов по поводу ДТЗ.

Функция щитовидной железы у 60% детей с транзиторным гипотиреозом восстанавливается к концу первого месяца жизни, у остальных детей нормализация показателей происходит ко 2-4-му месяцу не требует медикаментозной коррекции. Однако И, правило, перенесенный неонатальном периоде транзиторный В гипотиреоз оказывает неблагоприятное влияние на физическое и нервно-психическое развитие детей. Считается, что именно в неонатальном периоде параметры гипофизарно-тиреоидной системы служат наиболее чувствительным индикатором неблагоприятного воздействия дефицита йода. Поэтому ВОЗ рекомендует динамическую оценку уровня ТТГ в крови при неонатальном скрининге как для оценки выраженности зобной эндемии в популяции, так и в качестве важнейшего критерия эффективности йодной профилактики. Сущность данного подхода состоит в том, что по частоте случаев увеличения уровня ТТГ более 5 мМЕ/л можно судить о напряженности йодного дефицита. Согласно рекомендациям ВОЗ и Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ), в норме (при адекватном йодном обеспечении) частота случаев повышения ТТГ более 5 мМЕ/л не должна превышать 3%; при легком дефиците йода этот показатель составляет 3-19,9%, при йодном дефиците средней тяжести – 20-39,9%, при тяжелом – более 40%.

5.8. ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Тиреотоксикоз — это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани.

«Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова)» представляет собой аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рТТГ, клинически проявляющееся поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропатия).

Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не является обязательным для постановки диагноза. В большинстве случаев, наибольшее клиническое значение при тиреотоксикозе с диффузным зобом имеет поражение щитовидной железы.

Тиреотоксикоз у пациентов с узловым / многоузловым зобом возникает вследствие развития функциональной автономии узла ЩЖ. Автономию можно определить как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ в отсутствие главного физиологического стимулятора – ТТГ гипофиза. При функциональной автономии клетки ЩЖ выходят из-под контроля гипофиза и синтезируют гормоны в избыточном количестве. Если продукция тиреоидных гормонов автономными образованиями потребность, превышает физиологическую У больного разовьется тиреотоксикоз. Такое событие может произойти результате естественного течения узлового зоба или после поступления в организм дополнительных количеств йода с йодными добавками или в составе йодсодержащих фармакологических средств. Процесс развития функциональной автономии длится годами и приводит к клиническим проявлениям функциональной автономии, в основном, у лиц старшей возрастной группы (после 45 лет).

Эпидемиология

Распространенность ДТЗ достигает 0.5%, частота выявления во время беременности составляет -0.05-3%.

Классификация

Выраженность тиреотоксикоза и эндокринной офтальмопатии подразделяется на 3 степени тяжести.

Этиология

Существует наследственная предрасположенность к развитию заболевания. Стрессовые факторы, инфекции, ультрафиолетовое облучение могут предшествовать появлению ДТЗ.

Патогенез

Центральным звеном патогенеза является образование аутоантител к рецептору ТТГ, которые не блокируют, а, напротив, стимулируют функцию щитовидной железы и увеличивают ее размеры. Соединяясь с рецепторами ТТГ в других тканях, тиреостимулирующие иммуноглобулины приводят к развитию эндокринной офтальмопатии и дермопатии. Катаболическое действие избытка тиреоидных гормонов определяет снижение массы тела, слабость. Большое число рецепторов к тиреоидным гормонам в миокарде и синергизм с катехоламинами определяют такие симптомы заболевания, как тахикардия, тремор, нервозность, нарушение толерантности к глюкозе.

Физикальное исследование

Щитовидная железа обычно диффузно увеличена, над ней может выслушиваться систолический шум. Тахикардия при тиреотоксикозе существенно не уменьшается при задержке дыхания. Кожа мягкая, эластичная, влажная. Наблюдается мелкий тремор пальцев рук и закрытых век. Глазная симптоматика проявляется в отставании век при взгляде вниз, нарушении конвергенции, экзофтальме, отечности век, гиперемии склер, нарушении подвижности глазных яблок.

Клиническая картина

Складывается из увеличения щитовидной железы, симптомов тиреотоксикоза (потеря веса, слабость, нервозность, потливость, плаксивость, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, тремор, тахикардия, частый стул, нарушение менструального цикла, снижение потенции) и глазной симптоматики.

Фибрилляции предсердий – грозное осложнение тиреотоксикоза. В фибрилляция начале появления предсердий обычно носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе переходит в постоянную форму. У больных с тиреотоксикозом и фибрилляцией предсердий повышен риск тромбоэмболических осложнений. При длительно существующем тиреотоксикозе может развиться дилатационная кардиомиопатия, которая вызывает снижение функционального резерва сердца и появление симптомов сердечной недостаточности. Примерно у 40-50% пациентов с ДТЗ развивается ЭОП, тканей орбиты: которая характеризуется поражением мягких ретробульбарной клетчатки, глазодвигательных мышц; с вовлечением зрительного нерва и вспомогательного аппарата глаза (век, роговицы, конъюнктивы, слезной железы). У больных развивается спонтанная ретробульбарная боль, боль при движениях глазами, эритема век, отек или припухлость век, гиперемия конъюнктивы, хемоз, проптоз, ограничение подвижности глазодвигательных мышц. Наиболее тяжелыми осложнениями ЭОП являются: нейропатия зрительного нерва, кератопатия формированием бельма, перфорация роговицы, офтальмоплегия, диплопия.

Повышенное содержание тиреоидных гормонов в крови, как правило, не сопровождается нарушением гормональной и овуляторной функции яичников. Лишь у части больных, преимущественно с тяжелой формой ДТЗ, наблюдаются нарушения менструального цикла, проявляющиеся как опсо- или аменореей, так и мено- или метроррагиями.

При этом базальный уровень ЛГ и ФСГ в крови женщин с неустраненным тиреотоксикозом не изменен или даже несколько превышает физиологический уровень. Большинство больных сохраняют фертильность, в связи с чем перед клиницистами встает вопрос о врачебной тактике при ДТЗ в сочетании с беременностью.

Клиническая картина ДТЗ во время беременности

Клинические симптомы легкого тиреотоксикоза ΜΟΓΥΤ маскироваться проявлениями самой беременности, однако при тиреотоксикозе на фоне беременности эти симптомы более выражены. Эндокринная офтальмопатия развивается не у всех больных ДТЗ и проявляется экзофтальмом, припухлостью век, гиперемией склер и конъюнктив, нарушением подвижности глазных яблок. При прогрессировании беременности выраженность тиреотоксикоза уменьшается (вплоть до ремиссии) в связи со снижением в крови уровня тиреостимулирующих иммуноглобулинов фоне развивающейся на физиологической иммуносупрессии.

Тиреотоксикоз способствует невынашиванию беременности, развитию гестоза, увеличивает частоту мертворождения. У 2-3% женщин с ДТЗ в результате трансплацентарного перехода аутоантител к рецепторам развивается внутриутробный и неонатальный тиреотоксикоз, проявляющийся гипотрофией, тахикардией, повышенной нервномышечной возбудимостью, иногда – офтальмопатией. Врожденный тиреотоксикоз самостоятельно исчезает через 4-6 месяцев и в легких случаях не требует терапии. При более тяжелых формах применяют меркаптоимидазол (МКИ) в дозе 0,5-1,0 мг/кг массы тела в день или пропилтиоурацил (ПТУ) от 5 до 10 мг/кг массы тела в день в 3 приема. использование БАБ для урежения Возможно частоты сокращений. В тяжелых случаях необходимо добавление к терапии глюкокортикоидов.

Диагностика

При подозрении на функциональные нарушения ЩЖ пациент направляется на исследование базального уровня ТТГ высокочувствительным методом. Направить на исследование ТТГ может врач любой специальности. При отклонении уровня ТТГ от нормальных значений пациент направляется на консультацию к эндокринологу.

1. Исследование функциональной активности ЩЖ проводится на основании определения содержания тиреоидных гормонов в крови: св. Т4 и св. Т3, базального уровня ТТГ.

Концентрация ТТГ при тиреотоксикозе должна быть низкой (< 0,1 мЕ/л), содержание в сыворотке св. Т4 и св. Т3 повышено. У некоторых больных отмечается снижение уровня ТТГ без одновременного повышения концентрации тиреоидных гормонов в крови. Такое состояние расценивается как субклинический тиреотоксикоз, если только оно не обусловлено иными причинами (приемом лекарственных препаратов, тяжелыми нетиреоидными заболеваниями).

Нормальный или повышенный уровень ТТГ на фоне высоких показателей св. Т4 может указывать на ТТГ-продуцирующую аденому гипофиза, либо избирательную резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам.

2. Исследование иммунологических маркеров. Антитела к рТТГ выявляются у 99-100% больных аутоиммунным тиреотоксикозом. В процессе лечения или спонтанной ремиссии заболевания антитела могут снижаться, исчезать или менять свою функциональную активность, приобретая блокирующие свойства.

Классические антитела – антитела к ТГ и ТПО выявляются у 40-60% больных аутоиммунным токсическим зобом. При воспалительных и деструктивных процессах в ЩЖ неаутоиммунной природы антитела могут присутствовать, но в невысоких значениях. Рутинное определение уровня антител к ТПО и ТГ для диагностики ДТЗ не рекомендуется.

Определение антител к ТПО и ТГ проводится только для дифференциального диагноза аутоиммунного и неаутоиммунного тиреотоксикоза.

3. Методы визуализации: УЗИ, цветное допплеровское картирование, сцинтиграфия ЩЖ, рентгенологическое исследование, компьтерная и магнитно-резонансная томография.

С помощью **УЗИ** определяется объем и эхоструктура ЩЖ. В норме объем ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин 25 мл. Эхогенность железы средняя, структура равномерная. Эхогенность железы при аутоиммунном тиреотоксикозе равномерно снижена, эхоструктура обычно однородная, кровоснабжение усилено. При наличии узлового / многоузлового зоба выявляются образования в ЩЖ. УЗИ проводится всем пациентам с тиреотоксикозом.

Сцинтиграфия ЩЖ чаще всего используется для диагностики различных форм токсического зоба. Наиболее часто для сканирования ЩЖ используется изотоп технеция – 99mTc, 123I, реже 131I. 99mTc имеет короткий период полураспада (6 часов), что значительно уменьшает дозу облучения. При ДТЗ отмечается равномерное распределение изотопа. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел, при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии. В ряде случаев автономия может носить диффузный характер за счет диссеминации автономно функционирующих участков по всей ЩЖ. По накоплению и распределению изотопа можно судить о функциональной активности ЩЖ, о характере ее поражения (диффузном или узловом), об объеме ткани после резекции или струмэктомии, о наличии эктопированной ткани. Сцинтиграфия ЩЖ показана при узловом или многоузловом зобе, если уровень ТТГ ниже нормы или с целью топической диагностики эктопированной ткани ЩЖ или загрудинного зоба.

В йододефицитных регионах сцинтиграфия ЩЖ при узловом и многоузловом зобе показана даже если уровень ТТГ находится в области нижней границы нормы.

Проведение **КТ** и **МРТ**, рентгенологического исследования с контрастированием барием пищевода помогают диагностировать загрудинный зоб, уточнить расположение зоба по отношению к окружающей ткани, определить смещение или сдавление трахеи и пищевода.

Пункционная биопсия и цитологическое исследование проводятся при наличии узлов в ЩЖ. Пункционная биопсия показана при всех пальпируемых узловых образованиях; риск наличия рака одинаков при солитарном узловом образовании и многоузловом зобе.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с:

- тиреотоксикозом, обусловленным деструкцией тиреоидной ткани,
- тиреотоксической фазой АИТ,
- подострым тиреоидитом,
- послеродовым тиреоидитом,
- лучевым тиреоидитом,
- амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом,
- тиреотоксикозом, вызванным избыточной продукцией ТТГ, вследствие ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза или гипофизарной резистентности к тиреоидным гормонам.

Дифференциальная диагностика ДТЗ во время беременности

ДТЗ во время беременности необходимо дифференцировать с другими физиологическими и патологическими состояниями, сопровождающимися гипертиреозом:

- физиологический гипертиреоз беременных наблюдается в І триместре беременности у женщин с ранним токсикозом, обычно самостоятельно проходит к 14-16 неделям;
- тиреотоксическая аденома. Клиника тиреотоксикоза слабо выражена, глазная симптоматика отсутствует. Пальпаторно в железе определяется узел обычно более 2-3 см в диаметре. При УЗИ выявляется изоэхогенный (тканевой) узел. В крови отсутствуют аутоантитела к рецептору ТТГ;
- деструктивный тиреотоксикоз возникает при аутоиммунном тиреоидите в результате деструкции ткани железы. Характерная для ДТЗ глазная симптоматика отсутствует, в крови нет антител к рецептору ТТГ;
- трофобластическая болезнь в результате гиперпродукции XГ может сопровождаться субклиническим тиреотоксикозом без глазной симптоматики.

Лабораторные исследования

Содержание св. Т4 в крови обычно превышает 26 пмоль/л, св. Т3 - 7,5 пмоль/л, уровень ТТГ ниже 0,1-0,2 мМЕ/л. В крови определяются аутоантитела к рецептору ТТГ (более 1,5 мМЕ/л).

Врожденный тиреотоксикоз подтверждается повышенным содержанием в крови св. Т3 и св. Т4 и сниженным ТТГ. В крови новорожденного определяются аутоантитела к рецептору ТТГ.

Лечение

Цель лечения состоит в устранении тиреотоксикоза и достижении клинической ремиссии заболевания.

Немедикаментозное лечение

До достижения эутиреоза следует ограничить физическую нагрузку и поступление йодсодержащих препаратов, отказаться от курения.

Медикаментозное лечение

Зависит от причины, вызвавшей развитие тиреотоксикоза. Лечение тиреотоксикоза, обусловленного гиперпродукцией тиреоидных гормонов, начинается с приема тиреостатиков.

Методы лечения тиреотоксикоза:

- консервативное (прием антитиреоидных препаратов)
- оперативное (тиреоидэктомия)
- лечение радиоактивным йодом.

Консервативное лечение диффузного токсического зоба

- Консервативное лечение назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением или радиойодтерапией, а также в отдельных группах пациентов в качестве базового длительного курса лечения, который, в некоторых случаях приводит к стойкой ремиссии.
- В первую очередь, речь идет о пациентах с умеренным увеличением объема ЩЖ (до 40 мл). Длительную консервативную терапию нецелесообразно планировать у пациентов с выраженными осложнениями тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий, остеопороз и др.). Важным условием планирования длительной тиростатической терапии является готовность пациента следовать рекомендациям врача (комплаентность) и доступность квалифицированной эндокринологической помощи.
- Тиамазол (тирозол, мерказолил) является препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения ДТЗ, за исключением лечения ДТЗ в первом триместре беременности, тиреотоксического криза и развития побочных эффектов на тиамазол, когда предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу (ПТУ, пропицилу).
- Тиамазол в начале назначаются в относительно больших дозах: 30-40 мг (на 2 приема) или ПТУ 300-400 мг (на 3-4 приема). На фоне такой терапии спустя 4-6 недель у 90% пациентов с тиреотоксикозом удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня свободного Т4. Уровень ТТГ может еще долго оставаться пониженным. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, пациентам с явным

тиреотоксикозом целесообразно назначение бета-адреноблокаторов (анаприлин — 120 мг/сут. на 3-4 приема или длительнодействующие препараты, например, конкор 5 мг/сут., атенолол — 100 мг/сут. однократно).

- При тяжелом, длительном тиреотоксикозе и при наличии симптомов надпочечниковой недостаточности показано назначение глюкокортикоидов: преднизолона 10-15 мг в сутки перорально или гидрокортизона 50-75 мг в сутки внутримышечно.
- После нормализации уровня св. Т4 пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и примерно через 2-3 недели переходят на прием поддерживающей дозы (10 мг в день). Параллельно, начиная от момента нормализации уровня св. Т4 или несколько позже, пациенту может быть назначен левотироксин в дозе 25-50 мкг в день. Такая схема получила название «блокируй и замещай». Критерием адекватности терапии является стойкое поддержание нормального уровня св. Т4 и ТТГ.
- Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение исходной развернутой гемограммы с подсчетом процентного содержания пяти типов лейкоцитов, а также печеночного профиля, включая билирубин и трансаминазы.

У всех пациентов, получающих тиреостатики, при фебрильных состояниях и при фарингите, ангине следует определять уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов не рекомендуется.

- Пациент должен быть предупрежден о побочных эффектах тиреостатических препаратов и необходимости без промедления обратиться к лечащему врачу при появлении зудящей сыпи, желтухи (пожелтения кожных покровов), ахолического кала или потемнения мочи, артралгии, болей в животе, тошноты, лихорадки или фарингита.
- До начала медикаментозной терапии и при каждом последующем визите пациент должен быть оповещен о том, что он должен

незамедлительно прекратить прием препаратов и обратиться к врачу при появлении симптомов, которые могут быть связаны с наличием агранулоцитоза (лихорадка) или повреждением печени.

- Функция печени должна быть определена у пациентов, принимающих ПТУ, испытывающих зудящую сыпь, желтуху, обесцвеченный стул или потемнение мочи, артралгию, боль в животе, потерю аппетита и тошноту.
- При возникновении незначительных кожных реакций возможно назначение без антигистаминных препаратов прекращения антитиреоидной терапии. При наличии стойких умеренных и легких побочных эффектов антитиреоидной терапии необходимо отменить тиреостатик и направить пациента на терапию радиоактивным йодом или хирургическое вмешательство, или перевести его на другое антитиреоидное средство, если терапия радиоактивным йодом или операция пока не показаны.
- При наличии лихорадки срочно исследуется клинический анализ крови. При выявлении нейтропении (абс. количество нейтрофилов $<1,5x10*9/\pi),$ агранулоцитоза (абс. нейтрофилов ИЛИ количество $<0.5x10*9/\pi$) тиреостатик отменяется пожизненно, пациент госпитализируется, назначается антибактериальная терапия препаратами широкого спектра внутривенно.
- Возможно применение препаратов гранулоцит-колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) в дозе 5 мкг/кг/сутки подкожно или внутривенно до достижения абс. количество нейтрофилов 1,5х10*9/л. Преднизолон неэффективен. Контроль клинического анализа проводится ежедневно. Консультация гематолога по клиническим показаниям. После нормализации количества нейтрофилов и стабилизации состояния оперативное лечение или РЙТ.
- Если тиамазол выбран в качестве начальной терапии ДТЗ, то лекарственная терапия должна продолжаться около 12-18 месяцев, после

чего она постепенно отменяется, если у пациента нормальный уровень ТТГ. Перед отменой тиреостатической терапии желательно определить уровень антител к рТТГ, так как это помогает в прогнозировании исхода лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем антител к рТТГ.

- При правильно проведенном лечении частота рецидивов после отмены тиреостатических препаратов составляет 70% и более. Если у пациента с ДТЗ после отмены тиамазола вновь развивается тиреотоксикоз, необходимо рассмотреть вопрос о проведении радиойодтерапии или тиреоидэктомии.

Медикаментозное лечение ДТЗ во время беременности

- При выявлении подавленного уровня ТТГ в первом триместре (менее 0,1 мЕд/л) у всех пациенток необходимо определить уровень св. Т4 и св. Т3.
- Дифференциальная диагностика ДТЗ и гестационного тиреотоксикоза основывается на выявлении зоба, антител к рТТГ, эндокринной офтальмопатии и другой аутоиммунной патологии; выявление антител к ТПО этого сделать не позволяет.
 - Проведение сцинтиграфии ЩЖ абсолютно противопоказано.
- Методом выбора лечения тиреотоксикоза во время беременности являются антитиреоидные препараты.
- Целью приема антитиреоидных веществ является смягчение симптомов тиреотоксикоза у матери без развития гипотиреоза у плода. Это достигается путем подбора таких доз тиреостатика, которые позволяют сохранить умеренно повышенный уровень св. Т4, не добиваясь нормализации ТТГ. И пропилтиурацил (ПТУ) и тиамазол (тирозол) свободно проникают через плацентарный барьер, попадают в кровь плода и могут вызвать развитие гипотиреоза и зоба и рождения ребенка со сниженным интеллектом. Поэтому антитиреоидные препараты назначают

в минимально возможных дозах. Доза тирозола не должна превышать 15 мг в сутки. Доза пропицила — 200 мг сутки. Контроль св. Т4 осуществляется через 2-4 недели. После достижения целевого уровня св. Т4 доза тиреостатика уменьшается до поддерживающей (тирозола до 5-7,5 мг, пропицила до 50-75 мг).

- Препаратом выбора в первом триместре является ПТУ, во втором и третьем тиамазол. Это связано с тем, что прием тиамазола в единичных случаях может быть ассоциирован с врожденными аномалиями, развивающимися в период органогенеза в первом триместре. При недоступности и непереносимости ПТУ может быть назначен тиамазол. У пациенток, получающих тиамазол, при подозрении на беременность необходимо в максимально ранние сроки проводить тест на беременность, и при ее наступлении переводить их на прием ПТУ, а в начале второго триместра вновь возвращаться к приему тиамазола. Если пациентка исходно получала ПТУ, ее аналогичным образом в начале второго триместра рекомендуется перевести на прием тиамазола.
- Уровень св. Т4 необходимо контролировать ежемесячно или по ситуации.
- К концу второго и в третьем триместре вследствие усиления иммуносупрессии наступает иммунологическая ремиссия ДТЗ, и у большинства беременных тиреостатик отменяется.
- Использование схемы «блокируй и замещай» противопоказано во время беременности.
- В случае тяжелого течения тиреотоксикоза и необходимости приема высоких антитиреоидных препаратов, ДО3 a также непереносимости тиреостатика (аллергические реакции или выраженная лейкопения) или отказа беременной принимать тиреостатики, показано оперативное лечение, которое можно проводить во втором триместре. В первом триместре высока вероятность спонтанного аборта, а в третьем – После преждевременных родов. тиреоидэктомии ИЛИ

субтотальной резекции ЩЖ назначается заместительная терапия левотироксином из расчета 2,3 мкг/кг массы тела.

- Проведение радиойодтерапии беременным абсолютно противопоказано. Если йод 131 был по случайности назначен беременной женщине, ее необходимо информировать о радиационном риске, включая риск разрушения у плода ЩЖ, если йод 131 был принят после 12 недель беременности. Рекомендации «за» или «против» прерывания беременности, во время которой женщина получила йод 131, отсутствуют.
- При транзиторном ХГЧ-индуцированном снижении уровня ТТГ на ранних сроках беременности терапия тиреостатиками назначаться не должна.
- Антитела к рТТГ свободно проникают через трансплацентарный барьер и могут вызвать транзиторный тиреотоксикоз у плода и новорожденного. Пациенткам, у которых ДТЗ был диагностирован во время беременности, уровень антител к рТТГ необходимо определить при постановке диагноза, а при его повышении еще и на 22-26 недели беременности. При высоком уровне антител к рТТГ в третьем триместре и тяжелом течении ДТЗ вероятность развития врожденного тиреотоксикоза особенно велика. У женщин с повышенным уровнем антител к рТТГ, а также у женщин, получающих тиреостатическую терапию по поводу ДТЗ, необходимо проведение УЗИ плода с целью выявления признаков нарушения функции ЩЖ, к которым относятся задержка роста, отечность, зоб, сердечная недостаточность.
- У всех новорожденных от женщин с ДТЗ необходимо оценивать функцию ЩЖ и, при необходимости, проводить соответствующее лечение.
- Если у женщины не определяются антитела к рТТГ и она не получает тиреостатики, риск фетального или неонатального нарушения функции ЩЖ очень низок.

- При выявлении у женщины тиреотоксикоза в послеродовом периоде необходимо проведение дифференциальной диагностики между ДТЗ и послеродовым тиреоидитом. Женщинам с выраженными симптомами тиреотоксической фазы послеродового тиреоидита могут быть рекомендованы β-адреноблокаторы.

Лечение ДТЗ в период лактации

- В период грудного вскармливания небольшие дозы тиреостатических препаратов (до 15 мг тиамазола или 150 мг ПТУ) не требуют подавления лактации, преимущество отдают ПТУ.
- При рецидиве тиреотоксикоза после родов показано назначение тиреостатических препаратов в обычных дозах на фоне подавления лактации агонистами дофамина бромокриптином (2,5 мг два раза в сутки в течение 10-15 дней) или достинском (1 мг однократно в первый день после родов или 0,25 мг каждые 12 ч в течение двух дней).
- Клиническое улучшение при лечении тиреостатическими препаратами проявляется уже к концу первой недели терапии, а «биохимический» эутиреоз достигается через 4-6 нед.
- Поскольку применение тиреостатических препаратов в редких случаях может приводить к лейкопении и агранулоцитозу, необходимо регулярно выполнять клинический анализ крови (1 раз в 2 нед. в начале лечения и 1 раз в месяц на фоне «поддерживающих» доз препаратов).
- Контроль за лечением должен основываться на динамике клинической симптоматики, определении содержания в крови ТТГ, свободных фракций Т4 и Т3 один раз в две недели.
- Повышение уровня ТТГ более 4 мМЕ/л указывает на развитие медикаментозного гипотиреоза и требует снижения дозы тиреостатических препаратов.

Хирургическое лечение во время беременности

Показанием для оперативного лечения является наличие побочных эффектов медикаментозной терапии, частые рецидивы тиреотоксикоза в

прошлом, большой зоб с наличием узлов. Субтотальная резекция щитовидной железы проводится во II триместре беременности на эутиреоидном фоне без предварительной подготовки раствором Люголя. В послеоперационном периоде для профилактики преходящего послеоперационного гипотиреоза назначают тироксин (50-100 мкг в сутки) под контролем уровня ТТГ в крови. При более позднем обращении, когда сроки для хирургического лечения упущены, необходимо устранить тиреотоксикоз умеренными дозами ПТУ или тиамазола.

Эутиреоидное состояние является оптимальным для сохранения беременности и родоразрешения. При родоразрешении женщин, получавших во время беременности тиреостатики, в пуповинной крови необходимо определить содержание св. Т4 и ТТГ для исключения медикаментозного гипотиреоза у новорожденного.

Как правило, беременные с ДТЗ родоразрешаются через естественные родовые пути. Роды ведут на фоне адекватного обезболивания, под мониторным наблюдением за состоянием плода, следят за показателями гемодинамики. Родоразрешение на фоне неустраненного тиреотоксикоза может спровоцировать развитие тиреотоксического криза.

Лечение медикаментозно-индуцированного тиреотоксикоза

- Для лечения манифестного йод-индуцированного тиреотоксикоза используются β-адреноблокаторы в виде монотерапии или в комбинации с тиамазолом.
- У пациентов, у которых тиреотоксикоз развился на фоне терапии интерфероном-α или интерлейкином-2, необходимо проведение дифференциальной диагностики между ДТЗ и цитокин-индуцированным тиреоидитом.
- На фоне терапии амиодароном оценка функции ЩЖ рекомендуется до, затем через 1 и 3 месяца после начала лечения, а затем с интервалом 3-6 месяцев. При развитии амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

необходима дифференциальная диагностика его 1-го (йод-индуцированный) и 2-го типа (деструктивный тиреоидит).

- Решение о прекращении приема амиодарона на фоне резвившегося тиреотоксикоза должно быть принято индивидуально, на основании консультации кардиолога и наличия или отсутствия альтернативной эффективной антиаритмической терапии.
- Тиамазол должен быть использован для лечения 1 типа амиодарониндуцированного тиреотоксикоза, и глюкокортикостероиды — для лечения 2 типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза.
- При выраженном амиодарон-индуцированном тиреотокискозе, который не отвечает на монотерапию, а также в ситуациях, когда тип заболевания не может быть точно определен, показано назначение комбинации тиреостатиков и глюкокортикоидов.
- У пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом при отсутствии эффекта от агрессивной комбинированной терапии тиамазолом и преднизолоном должна быть выполнена тиреоидэктомия.

Лечение тиреотоксикоза вследствие деструктивного тиреоидита

Пациенты с легкими симптомами подострого тиреоидита могут получать β-блокаторы и нестероидные противовоспалительные препараты. При отсутствии эффекта, а также при умеренной или тяжелой симптоматике могут быть назначены глюкокортикоиды.

5.9. ВРОЖДЕННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ

Врожденный тиреотоксикоз развивается у 2-3% новорожденных от матерей с ДТЗ. Причиной гиперплазии и гиперфункции щитовидной железы плода, офтальмопатии и иногда претибиальной микседемы являются тиреостимулирующие иммуноглобулины матери, легко плацентарный барьер. Клиническая картина обычно проходящие разворачивается через несколько дней после рождения, что связано с присутствием в организме новорожденного принимаемых

Характерные тиреостатических препаратов. симптомы включают тахикардию, возбудимость, потерю веса, офтальмопатию, преждевременный краниостеноз. Обычно неонатальный тиреотоксикоз продолжается в течение 2-6 мес. и устраняется самостоятельно вместе с исчезновением из циркуляции ребенка материнских иммуноглобулинов. Тяжелые случаи тиреотоксикоза сопровождаются аритмией, сердечной недостаточностью и могут приводить к летальному исходу. Легкие формы тиреотоксикоза устраняются приемом женщиной в период лактации обычной терапевтической дозы тиреостатических препаратов. При более тяжелых формах требуется применение МКИ (0,5-1 мг/кг массы тела) или ПТУ (5-10 мг/кг массы тела). Возможно использование анаприлина (2 мг/кг в день) для урежения частоты сердечных сокращений. В тяжелых случаях необходимо добавление к терапии глюкокортикостероидов.

Антенатально тиреотоксикоз можно заподозрить по задержке внутриутробного развития, тахикардии, увеличению щитовидной железы плода. Для подтверждения диагноза в пуповинной крови определяют содержание тиреоидных гормонов, ТТГ, антитела к рецептору ТТГ и рассчитывают коэффициент ТТГ/св. Т4.

5.10. УЗЛОВОЙ ЗОБ

Узловой зоб – первоначальный диагноз, объединяющий все очаговые образования щитовидной железы, определяемые пальпаторно, с помощью УЗИ или других методов визуализации.

Эпидемиология

Частота выявления узлового зоба колеблется в широких пределах и возрастает от 0.01% в детском возрасте до 30-40% в старших возрастных группах, среди беременных женщин — 4% (имеется в виду только пальпируемые узлы или узлы более 1 см в диаметре).

Классификация

Морфологической основой узла может быть очаговый аутоиммунный тиреоидит, киста, аденома (трабекулярная, тубулярная, фолликулярная) и рак щитовидной железы. Дифференцированные формы рака щитовидной железы наблюдаются преимущественно в детородном возрасте. Наиболее часто встречаются дифференцированные формы рака папиллярный (50-70%) и фолликулярный (10-15%). Анапластический рак выявляется у 10% и медуллярный, исходящий из парафолликулярных клеток, у 1-2% больных.

Этиология

Основой для формирования вторичной тиреоидной патологии в виде узлового зоба является ДНЗ. Воздействие ионизирующего облучения на щитовидную железу повышает риск развития рака железы через 10-15 лет после облучения.

Патогенез

Узловой зоб обычно не сопровождается изменением функциональной активности щитовидной железы. Исключение составляют
тиреотоксическая аденома и фолликулярный рак щитовидной железы. При
больших размерах опухоли и наличии метастазов могут развиться явления
легкого тиреотоксикоза с повышением содержания Т4, Т3 и снижением в
крови ТТГ ниже нормального уровня. Дифференцированные формы рака
увеличиваются в размерах медленно. Папиллярный рак метастазирует в
шейные лимфоузлы, иногда в лимфоузлы средостения. Фолликулярный
рак метастазирует гематогенным путем (легкие, кости).

Клиническая картина

Зависит от морфологической основы узла. Подвижность опухоли при глотании может быть уменьшена из-за прорастания капсулы. Увеличение размеров опухоли приводит к сдавлению пищевода и / или трахеи. В акушерстве обычно приходится иметь дело с больными, имеющими небольшие узлы в щитовидной железе с невыясненной

морфологической основой, или с больными, прооперированными по поводу рака щитовидной железы еще до беременности. Рак щитовидной железы, как правило, не препятствует возникновению или сохранению беременности. Считается, что беременность не оказывает заметного стимулирующего действия на рост дифференцированных опухолей щитовидной железы.

Диагностика

В первую очередь, направлена на выявление или определение вероятности злокачественных опухолей щитовидной железы или их метастазов. При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на возможное радиационное облучение щитовидной железы в детском возрасте.

Физикальное исследование

Определяют размеры, конфигурацию и подвижность узлов при глотании и увеличение регионарных лимфоузлов при пальпации.

Лабораторные исследования

Повышение содержания тиреоглобулина в крови (более 150 нмоль/л) указывает на деструктивный процесс в щитовидной железе, но не является специфическим показателем наличия злокачественной опухоли. При медуллярном раке в крови определяется повышенный уровень кальцитонина и раково-эмбрионального антигена.

Инструментальные исследования

При УЗИ в пользу злокачественной опухоли говорит неоднородная структура узла, наличие анэхогенных «зон распада», отсутствие четко прослеживаемой капсулы. При папиллярном раке по периферии узла нередко выявляются мелкие кальцинаты. Если максимальный размер узла превышает 10 мм, показано проведение ТАБ с последующим цитологическим исследованием, в том числе во время беременности. Сцинтиграфия щитовидной железы, как и другие методы исследования с введением радиоактивных изотопов внутрь, во время беременности не проводится.

Дифференциальная диагностика

Проводится между заболеваниями, проявляющимися узловым зобом. Окончательный диагноз устанавливается после гистологического исследования удаленной ткани щитовидной железы.

Лечение

В подавляющем большинстве случаев узлы являются доброкачественными, чаще коллоидными, не требующие хирургического лечения. Узловой коллоидный зоб не является противопоказанием к планированию беременности, а также показанием к ее прерыванию.

Наличие злокачественной опухоли щитовидной железы является показанием к прерыванию беременности. При дифференцированных формах рака и настойчивом желании женщины сохранить беременность операция может быть проведена после родоразрешения.

Медикаментозное лечение

Согласно современным стандартам лечение узлового зоба тироксином считается неэффективным и проводится в отдельных, редких случаях.

Хирургическое лечение

Тиреоидэктомия является основным методом лечения рака щитовидной железы. Как вне, так и во время беременности показания к учетом операции определяются индивидуально c степени злокачественного образования. Наличие пальпаторно определяемого узла является показанием к цитологическому исследованию. Тенденция к увеличению узла на фоне терапии тироксином, наличие неровно очерченных, наполненных жидкостью полостей при эхографии, кальцинатов, увеличение регионарных лимфоузлов – являются показанием к оперативному лечению. При выявлении низкодифференцированных форм рака тиреоидэктомия с последующей лучевой терапией проводится после искусственного прерывания беременности. Отсутствуют данные о том, что беременность оказывает стимулирующее действие на рост опухолей щитовидной железы. Больные с высокодифференцированными формами рака (фолликулярный, папиллярный) ΜΟΓΥΤ быть

прооперированы во II триместре беременности (когда риск ее прерывания минимален) с последующим назначением супрессивных доз тироксина. Вопрос о целесообразности хирургического лечения узлового зоба невыясненной природы и не сопровождающегося увеличением узла при беременности решается после родоразрешения. Отдаленные метастазы фолликулярного рака в легкие и кости, требующие лечения радиоактивным йодом, являются показанием к прерыванию беременности независимо от ее срока.

Стабилизация или уменьшение размеров узла в щитовидной железе является основным критерием эффективности лечения. У больных, прооперированных по поводу дифференцированных форм рака, эффективность лечения определяется отсутствием рецидива опухоли, ближайших или отдаленных метастазов.

Ответственным и требующим индивидуального подхода является вопрос о возможности сохранения беременности у женщин, перенесших операцию по поводу рака щитовидной железы. При этом необходимо учитывать морфологическое строение и стадию опухоли, характер выполненной операции, время, прошедшее после операции, а также возраст женщины и ее установку в отношении беременности. При наличии в анамнезе высокодифференцированных форм рака (папиллярный рак, фолликулярный рак, смешанные формы) при отсутствии признаков рецидива заболевания возможно сохранение беременности. При этом обязательно использование максимально переносимых супрессивных доз тироксина. В связи с тем, что высокие дозы тироксина подавляют секрецию пролактина и нарушают лактацию, после родов необходимо подавить лактацию агонистами дофамина.

Таким образом, широкое распространение тиреоидной патологии, негативное влияние гипо- и гиперфункции железы на функцию яичников, течение и исход беременности диктуют необходимость обязательного обследования щитовидной железы у женщин, планирующих беременность, и обосновывают принцип «двойного» ведения беременных женщин акушером-гинекологом и эндокринологом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении фармакотерапии беременным следует придерживаться следующих принципов:

- 1. Ни одно ЛС (даже для местного применения) нельзя считать полностью безопасным для плода, так как плацентарный барьер пропускает большинство ЛС.
- 2. Потенциальная польза ЛС должна превышать потенциальный вред, который они могут принести беременной и плоду.
- 3. Фармакодинамические эффекты ЛС у беременных и плода могут существенно различаться.
- 4. Некоторые ЛС могут оказывать отсроченное неблагоприятное действие на плод.
- 5. Изменение фармакокинетики ЛС у женщин во время беременности диктует необходимость соответствующей коррекции разовой дозы, кратности приема и пути введения.
- 6. Длительность действия ЛС у плода (в том числе и НЛР) существенно больше чем у женщины, что связано с медленной инактивацией и выведением.
- 7. На концентрацию ЛС в организме плода влияют режим дозирования ЛС (разовая доза, кратность приема, длительность лечения, путь введения), физиологическое состояние материнского организма (функциональное состояние ЖКТ, органов кровообращения, печени, почек, плаценты), физико-химические свойства ЛС (молекулярная масса, липофильность, способность к ионизации, связыванию с белками плазмы крови, распределение), особенности фармакокинетики ЛС в организме плода.
- 8. ЛС категории X нельзя назначать женщинам детородного возраста без строгих показаний и надежной контрацепции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2017. 112 с.
- 2. Арбатская Н.Ю. Планирование беременности у женщин, страдающих сахарным диабетом / Н.Ю. Арбатская, И.Ю. Демидова // Лечащий врач. -2004.- № 6- C. 22-25.
- 3. Аржанова О.Н. Особенности течения беременности и родов при сахарном диабете в современных условиях / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева // Ж. акуш. и жен. болезн. 2006 Т. LV. № 1 С. 12-16.
- 4. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. М. : Медицина, $2000.-672~\mathrm{c}.$
- 5. Боровик Н.В. Влияние беременности на микрососудистые осложнения сахарного диабета / Н.В. Боровик, О.Н. Аржанова // Ж. акуш. и жен. болезн. -2006. Т. LV. № 2. С. 10-13.
- 6. Браверманн, Л.И. Болезни щитовидной железы: пер. с англ. / Л.И. Браверманн. М. : Медицина, 2000. 417 с.
- 7. Валдина, Е.А. Заболевания щитовидной железы: рук-во. 3-е изд. / Е.А. Валдина. СПб. : Питер, 2006. 368 с.
- 8. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протокол лечения) / И.И. Дедов, В.И. Краснопольский, Г.Т. Сухих и др. // М., 2013.-17 с.
- 9. Дедов И.И. Лечение сахарного диабета I типа на современном этапе / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин // Сахарный диабет. 2002. Т. 17, N 4. С. 46-50.
- 10. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т., от имени рабочей группы. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. 2012; (4):4–10. [I. Dedov, V. Krasnopol'skiy, G. Sukhikh Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. Diabetes mellitus. 2012; (4):4-10. doi: 10.14341/2072-0351-5531].
- 11. Дедов И.И., Шестакова М.В. Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при СД II типа. Клинические рекомендации // М., 2015. 16 с.

- 12. Дедов, И.И. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения щитовидной железы: пособие для врачей / И.И. Дедов, Г.А. Герасимов, Н.П. Гончаров. М., 1994. 45 с.
- 13. Дедов, И.И. Клинические рекомендации по эндокринологии / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. М.: Гэотар-Медиа, 2007.
- 14. Евсюкова И.И. Сахарный диабет: беременные и новорожденные / И.И. Евсюкова, Н.Г. Кошелева. СПб., 1996. 268 с.
- 15. Интенсивная инсулинотерапия при различных типах сахарного диабета у беременных / О.Е. Ланцева, Г.Д. Купцов, В.В. Потин (и др.) // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1997. № 3 С. 89-94.
- 16. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много) узлового зоба у взрослых (2015 год) // Эндокринная хирургия. 2016. № 1. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-rekomendatsii-rossiyskoy-assotsiatsii-endokrinologov-po-diagnostike-i-lecheniyu-mnogo-uzlovogo-zoba-u-vzroslyh-2015-god (дата обращения: 23.06.2017).
- 17. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Г.А. Герасимов и др. // М., 2013. $-2~{\rm c}$.
- 18. Крихели И.О. Патогенез, диагностика и прогноз послеродового тиреоидита / И.О. Крихели, В.В. Потин, Н.Н. Ткаченко // Проблемы эндокринологии. 2002. № 6. С. 21-26.
- 19. 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., 2003. 48 с.
- 20. Патология щитовидной железы и репродуктивная система женщины / В.В. Потин, Н.А. Юхлова, С.В. Бескровный [и др.] // Проблемы эндокринологии. 1989. № 1. С. 44-48.
- 21. Петунина, Н.А. Использование препаратов гормонов щитовидной железы в клинической практике / Н.А. Петунина. Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. 48 с.
- 22. Потин В.В. Диффузный нетоксический зоб и беременность / В.В. Потин, А.Б. Логинов, Н.Н. Ткаченко // Ж. акуш. и жен. болезн. -2005. № 1. С. 29-34.

- 23. Потин В.В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины / В.В. Потин, Н.В. Боровик, А.В. Тиселько // Ж. акуш. и жен. болезни. -2006. T. LV. № 1. C. 86-90.
- 24. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы / С.Г. Перминова, В.В. Фадеева, И.Е. Корнеева [и др.] // Пробл. репродукции. -2006. -№ 1. C. 70-77.
- 25. Сандухадзе И.Н. Беременность и роды у женщин с гипотиреозом / И.Н. Сандухадзе // Акуш. и гин. 2005. № 5 С. 42-44.
- 26. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: пособие для врачей / В.В. Потин, Н.В. Боровик, А.В. Тиселько [и др.]; под ред. Э.К. Айламазяна. СПб. : Изд-во Н-Л, 2008. 40 с. (Серия Ex Libris «Журнал акушерства и женских болезней»).
- 27. Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С., Табеева К.И., Ремизов О.В. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия / Под редакцией академика РАН И РАМН И.И. Дедова и академика РАМН Г.А. Мельниченко // М., МАИ-ПРИНТ, 2012. 143 с.
- 28. Сметанина, Л.И. Ультразвуковая диагностика щитовидной железы / Л.И. Сметанина // Леч. врач. -1998. -№ 2. С. 18-19.
- 29. Фадеев В.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность / В.В. Фадеев, С.В. Лесникова // Пробл. эндокринол. − 2003. № 2. C. 23-31.
- 30. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого дефицита йода / В.В. Фадеев. М.: Видар, 2005.
- 31. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым / многоузловым зобом / Е.А. Трошина, Н.Ю. Свириденко, В.Э. Ванушко и др. М., 2014. 25 с.
- 32. Федорова М.В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М.В. Федорова, В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин. М.: Медицина, 2001. 287 с.
- 33. Шестакова Т.П. Субклинический гипотиреоз современный взгляд на проблему // РМЖ. 2016. № 1. С. 6-8.
- 34. Щитовидная железа и репродуктивная система женщины: пособие для врачей / В.В. Потин, А.Б. Логинов, И.О. Крихели [и др.]; под ред. Э.К. Айламазяна. СПб. : Изд-во Н-Л, 2008. 48 с. (Серия Ex Libris «Журнал акушерства и женских болезней»).

- 35. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S., Garber J.R., Greenlee M.C., Klein I., Laurberg P., McDougall I.R., Montori V.M., Rivkees S.A., Ross D.S., Sosa J.A., Stan M.N. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // Thyroid 2011. Vol. 21.
- 36. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII / I.B. Hirsch, B.W. Bode, S. Garg [et al.] // Diabetes care. 2005. Vol. 28. P. 533-538.
- 37. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol. 97 (8). P. 2543-2565.
- 38. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I., Blonde L., Bloomgarden Z.T., Bush M.A. et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 Consensus Statement. Endocrine Practice. 2013; 19 (s2):1-48. doi: 10.4158/ep13176.csuppl.
- 39. Krassas G.H. Thyroid disease and female reproduction / G.H. Krassas // Fertil. Steril. 2000. Vol. 74, N 6. P.-685-689.
- 40. Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C., Dydejczyk A., Negro R., Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. European Thyroid Journal. 2014; 3 (2):76/94.
- 41. Lazarus J.H. Screening for thyroid disease in pregnancy / J.H. Lazarus, B. Pemawardhana // J. Clin. Patology-2005. Vol. 58. P. 449-452.
- 42. Maternal Glycemic Control and Hypoglycaemia in type 1 Diabetic Pregnancy / E.R. Mathiesen, B. Kinsley, Amiel S et al. // Diabetes care, 2007. Vol. 30. P. 771-776.
- 43. Muller A.F. Autoimmune thyroiditis and pregnancy / A.F. Muller, A. Berghout // Thyroid international. 2004. Vol. 3. P. 3-11.
- 44. Pope K. Thyroid disease and female reproduction / K. Pope, D. Velkiniers // Clin. Endocrin. 2007. Vol. 66. P. 309-321.
- 45. Simon H.S. Pearce, Georg Brabant, Leonidas H. Duntas, Fabio Monzani, Robin P. Peeters, Salman Razvi, Jean-Louis Wemeau. 2013 ETA

- Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013; 2:215–228. DOI: 10.1159/000356507.
- 46. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 9. P. 4042-4047.
- 47. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. Guidelines of the American thyroid association the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum // Thyroid. − 2011. − № 21. − P. 1081-1125.
- 48. Textbook of Diabetes and Pregnancy / M. Hod, L. Jovanovic [et al.] London, 2003. 628 p.

Издательство Курского государственного медицинского университета. 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г. Формат $60x84\ 1/16$. Усл. печ. л. 10,25. Тираж экз.

Отпечатано в типографии КГМУ. 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ №



ул. К. Маркса, 3, 1. Курск 305041 Пел.: (4712) 58-81-32; факс.: (4712) 56-73-99; 58-81-37 Интернет-адрес: mmm.kurskmed.com Электронная почта kurskmed @mail.ru

Meguyuha – geno ha bce bpemeha!

