Прегравидарная подготовка и особенности пациенток с эндокринными патологиями

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Елена Валерьевна Доскина – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: Evd-evd2008@yandex.ru

Саркисова Ася Арменовна – акушер-гинеколог высшей аттестационной категории, клиника «Оримед»

Е.В.Доскина✉[1], А.А.Саркисова[2]
[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А;
[2]Клиника «Оримед». 121099, Россия, Москва, Новинский бул., д. 8
✉Evd-evd2008@yandex.ru

Прегравидарная подготовка – важнейший комплекс мероприятий, направленных на минимизацию рисков при реализации репродуктивной функции конкретной супружеской пары. В прегравидарной подготовке важен индивидуальный (персонифицированный) и комплексный подход. При этом необходимо учитывать, что в равной мере эмбрион получит генетический материал как от мужчины, так и от женщины. Только совместная с гинекологом и эндокринологом прегравидарная подготовка и ведение пациенток с эндокринными патологиями смогут минимизировать риск осложнений как у женщины, так и у ребенка.
Ключевые слова: прегравидарная подготовка, беременность, сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз, тиреотоксикоз, витамин D.

Для цитирования: Доскина Е.В., Саркисова А.А. Прегравидарная подготовка и особенности пациенток с эндокринными патологиями. Справочник поликлинического врача. 2018; 3: 60–64.

Pregravid preparation and features of patients with endocrine pathologies

E.V.Doskina✉[1], A.A.Sarkisova[2]
[1]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a;
[2]"Orimed" Clinic. 121099, Russian Federation, Moscow, Novinskii bul., d. 8
✉Evd-evd2008@yandex.ru

Pregravid preparation is the critical set of measures aimed at minimizing risks in the implementation of reproductive function of the couple concerned. In pregravid preparation important individual – personalized and integrated approach. It should be borne in mind that the embryo will receive genetic material from both the man and the woman. Only joint gynecologist and endocrinologist pregravid preparation and management of patients with endocrine disorders will be able to minimize the risk of complications as a woman and a child.
Key words: pregravid preparation, pregnancy, diabetes, obesity, hypothyroidism, thyrotoxicosis, vitamin D.

For citation: Doskina E.V., Sarkisova A.A. Pregravid preparation and features of patients with endocrine pathologies. Handbook for Practitioners Doctors. 2018; 3: 60–64.

Информационный блок

Прегравидарная подготовка – важнейший комплекс мероприятий, направленных на минимизацию рисков при реализации репродуктивной функции конкретной супружеской пары. Согласно определению [1], «прегравидарная подготовка (от лат. gravida – беременная, pre – предшествующий) – комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на оценку состояния здоровья и подготовку половых партнеров к зачатию, последующему вынашиванию беременности и рождению здорового ребенка; обеспечение оптимального уровня их физической и психологической готовности к наступлению беременности на основе оценки факторов риска (медицинских, социально-экономических, культурных и др.) и проведение мероприятий по уменьшению или устранению их воздействия». Термин «прегравидарная подготовка» используют только в русскоязычной литературе, зарубежный аналог – «преконцепционная подготовка», или «преконцепция» (англ. conceptus – оплодтворенное яйцо, продукт зачатия).

В прегравидарной подготовке важен индивидуальный (персонифицированный) и комплексный подход. При этом необходимо учитывать, что в равной мере эмбрион получит генетический материал как от мужчины, так и от женщины. Таким образом, оба потенциальных родителя несут совместную ответственность за здоровье ребенка. Главная задача прегравидарной подготовки – корректировать имеющиеся нарушения здоровья родителей. Пара должна вступить в гестационный период в наилучшем состоянии своего здоровья и, что немаловажно, с хорошей психологической готовностью. Согласно бюллетеню Всемирной организации здравоохранения «Политика преконцепционной подготовки» [2], прегравидарное консультирование необходимо проводить всем женщинам репродуктивного возраста на любом плановом и внеплановом визите к акушеру-гинекологу, особенно если она не применяет надежных контрацептивных препаратов или не против беременности (не будет ее прерывать). Таким образом, целесообразно разделение пар на потенциально здоровые и имеющие какие-либо хронические заболевания, в частности эндокринные патологии. В первом случае первичный осмотр пары должен быть осуществлен как минимум за 3 мес

Особенности течения гестационного периода у женщин с эндокринными патологиями				
Группа заболеваний	**Патология**	**Последствия**		**Пути преодоления (лечения)**
		для женщины	**для ребенка**	
Заболевания ЩЖ [3-12]	Йодный дефицит	Самопроизвольное прерывание беременности	Мертворождение Врожденные аномалии Повышение перинатальной смертности Неврологический кретинизм: • умственная отсталость • глухонемота • косоглазие Микседематозный кретинизм (гипотиреоз, карликовость): • умственная отсталость • низкорослость • гипотиреоз • психомоторные нарушения	Применение калия йодида в дозе 200 мкг
	Гипотиреоз	Самопроизвольное прерывание беременности Преждевременные роды	Нейрокогнитивные расстройства Врожденный гипотиреоз	Благодаря тому, что L-тироксин относят к категории А по классификации FDA, его прием можно продолжать в гестационный период
	Ауто-иммунные заболевания ЩЖ	Привычный выкидыш		Применение L-тироксина
	Тирео-токсикоз	Самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды Преэклампсия	Задержка развития плода Увеличиваются показатели перинатальной смертности и заболеваемости Транзиторный гипертиреоз у плода и новорожденного	Пропилтиоурацил Хирургическое лечение
Нарушения углеводного обмена [13-20]	СД (декомпенси-рованный)	Самопроизвольное прерывание беременности, как правило на сроке 20–27 нед Риск самопроизвольного прерывания выше, если гликозилированный гемоглобин в первые 3 мес беременности превышает 12%, а гликемия натощак превышает 6,7 ммоль/л Гестоз Неразвивающаяся беременность Преждевременные роды Многоводие Перенашивание беременности Дородовое излитие околоплодных вод Неразвивающаяся беременность Бессимптомная бактериурия встречается в 2–3 раза чаще Пиелонефрит диагностируется у 6% Фетоплацентарная недостаточность, как первичная, так и вторичная Слабость родовой деятельности	Макросомия плода Плод погибает из-за нарастающей аноксии (ишемия плаценты в результате механического давления околоплодных вод) Дистоция плечиков плода Пороки развития плода	Сахаро-снижающая терапия
Ожирение [21-24]	Ожирение	Репродуктивные нарушения Синдром поликистозных яичников Бесплодие Риск развития СД, гестационного диабета, метаболического синдрома	Макросомия	Профилактика

Примечание. FDA – Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США.

до планируемого зачатия. Во втором случае все зависит от многих факторов:
- конкретного заболевания или заболеваний;
- вовлеченности в патологический процесс одного или обоих потенциальных родителей;
- длительности патологического процесса;
- компенсации;
- наличия осложнений;
- лекарственной терапии, как основной, так и сопутствующей, и др.

Наличие эндокринных патологий является отягощающим фактором. В таблице систематизированы данные о влиянии основных эндокринных патологий на течение беременности у женщин.

Как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз снижают фертильность и приводят к нарушению развития плода. Однако беременность может развиться на фоне гипотиреоза и тиреотоксикоза. Практически любая патология щитовидной железы (ЩЖ) на фоне беременности не является противопоказанием к ее пролонгированию. Во время беременности при необходимости возможно оперативное лечение патологии ЩЖ. Гипотиреоз у большинства женщин протекает в субклинической форме. При планировании беременности необходима в обязательном порядке компенсация гипотиреоза. Пациенткам с верифицированным диагнозом «гипотиреоз», получающим лечение тироксином (Т4) и планирующим беременность, возможна коррекция дозы левотироксина (L-тироксина). При этом необходимо ориентироваться на оптимальный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) – он должен быть менее 2,5 мЕд/л. Нормальные (в пределах референсных значений) концентрации ТТГ в плазме крови до зачатия минимизируют риск повышения ТТГ в I триместре.

Антитиреоидные антитела могут блокировать овуляцию и приводить к бесплодию. Они ухудшают прогноз уже наступившей беременности, повышая аутоиммунную реактивность и риск невынашивания, а также препятствуя активации функции ЩЖ в ответ на возрастающие потребности. Таким образом, пациенткам с аутоиммунным тиреоидитом при уровне ТТГ, превышающем 2 мЕд/л, необходима заместительная терапия L-тироксином.

У женщин с гиперфункцией ЩЖ (диффузный токсический зоб, тиреотоксикоз, болезнь Грейвса) при концентрации ТТГ<0,1 мЕд/л в сочетании с высоким показателем свободного Т4 повышен риск самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, преэклампсии, задержки развития плода, увеличиваются показатели перинатальной смертности и заболеваемости. Необходима своевременная преконцепционная коррекция заболевания тиреостатиками. Препаратом выбора является пропилтиоурацил. При тиреотоксикозе средней тяжести, впервые выявленном во время беременности, пропилтиоурацил назначают в дозе 200 мг в день в 4 приема.

После снижения уровня свободного Т4 до верхней границы нормы дозу пропилтиоурацила сразу снижают до поддерживающей (25–60 мг/сут). Назначение L-тироксина (схема «блокируй и замещай») во время беременности не показано. При чрезмерном снижении уровня свободного Т4 тиреостатик отменяется и при необходимости назначается вновь. При неэффективности медикаментозной терапии или тяжелом течении возможно применение хирургических методов. Оптимальным временем для оперативного лечения является интервал между 12 и 26-й неделями. Целесообразно ежемесячное определение уровня свободного Т4. Как правило, с увеличением срока беременности происходят уменьшение тяжести тиреотоксикоза и снижение потребности в тиреостатике, пропилтиоурацил в III триместре отменяют. В то же время в послеродовом периоде через 2–3 мес в 100% случаев развивается рецидив тиреотоксикоза. Важно помнить, что применение малых доз пропилтиоурацила (100 мг/сут) или тиамазола (не выше 20 мг) у женщин, предпочитающих грудное вскармливание, возможно и безопасно для ребенка.

Рак ЩЖ является показанием для оперативного лечения. Оптимальным сроком оперативного лечения является II триместр беременности, после тиреоидэктомии пациентке сразу назначается заместительная терапия L-тироксином в дозе 2–3 мкг/кг. Важно помнить, что при обнаружении у беременных высокодифференцированных опухолей ЩЖ возможен перенос срока оперативного лечения на послеродовый период. Это не ухудшает отдаленный прогноз течения заболевания.

Компенсированный сахарный диабет (СД) практически не влияет на прогноз беременности. При метаболическом синдроме – сочетании СД, избыточной массы тела, артериальной гипертензии, а также сердечно-сосудистых заболеваниях, гипотиреозе прогноз вынашивания беременности и рождения здорового ребенка ухудшается. Таким образом, при наличии СД женщина должна подойти к зачатию в состоянии компенсации, на пике соматической формы. Планирование беременности возможно только после достижения целевых уровней глюкозы плазмы натощак/перед едой – до 6,1 ммоль/л, а в идеале – от 3,3 до 5,1 ммоль/л. Постпрандиальные показатели – через 2 ч после еды – не должны превышать 7,8 ммоль/л, а в идеале – до 6,0 ммоль/л. Концентрация гликозилированного гемоглобина в норме составляет 6% и менее. В прегравидарный период акушеру-гинекологу необходимо выявить СД (о нормальном гликемическом профиле во время беременности следует говорить при уровне глюкозы венозной плазмы натощак менее 5,1 ммоль/л) и направить пациентку к эндокринологу для детального обследования женщины, а также для назначения сахароснижающей терапии (при необходимости – для подбора дозировки инсулина). В обязательном порядке необходимо обучение пациентки в специализированной школе для больных СД. Основные темы занятий будут посвящены:
- контролю гликемии в разных ситуациях;
- диетическим способам поддержания стабильной концентрации глюкозы в крови;
- физической активности;
- предотвращению развития осложнений;
- выявлению симптомов гипо- или гипергликемии и приемам самопомощи и др.

При наличии у женщины СД тяжелой степени или наличии осложнений решение о возможности вынашивания плода с учетом пожеланий пациентки следует принимать коллегиально.

Профилактика фетопатий и перинатальной смертности у беременных с СД:

1. Все женщины с прегестационным СД должны за 5–6 мес до зачатия быть направлены к эндокринологу для определения компенсации СД, уточнения наличия и выраженности поздних осложнений СД, проведения обучения методам самоконтроля в Школе диабета и решения вопроса о возможности вынашивания беременности.

2. При диагностировании беременности женщина должна быть неоднократно госпитализирована:
- **Первая госпитализация** – на ранних стадиях беременности (желательно в 4–6 нед). Цели госпитализации:
  - полное клиническое обследование;
  - коррекция доз инсулина, выбор тактики лечения;
  - обучение женщины в Школе диабета;
  - уточнение наличия и выраженности поздних осложнений диабета;
  - решение вопроса о возможности вынашивания беременности;

– выявление и лечение акушерской патологии;
– консультация генетика.

- **Вторая госпитализация** – в 12–14 нед, так как понижается потребность в инсулине и возрастает частота гипогликемических состояний.
- **Третья госпитализация** – на 23–24-й неделе беременности. Цели:
  – коррекция доз инсулина;
  – контроль течения диабетических микроангиопатий;
  – выявление и лечение появившихся осложнений беременности (угроза прерывания беременности, многоводие, урогенитальные инфекции) и сопутствующей патологии;
  – оценка состояния фетоплацентарного комплекса;
  – проведение курса профилактической терапии.
- **Четвертая госпитализация** – на 30–32-й неделе:
  – коррекция инсулинотерапии;
  – контроль за течением осложнений диабета;
  – оценка состояния фетоплацентарного комплекса (фето- и плацентометрия, допплерография, кардиотокография);
  – оценка гормонального, иммунологического и гемостазиологического статуса;
  – проведение профилактики развития болезни гиалиновых мембран легких плода;
  – подготовка к родоразрешению;
  – выбор срока и метода родоразрешения.

При выявлении у женщины избыточной массы тела или ожирения необходимо незамедлительное начало лечения в преконцепционном периоде с обязательным коллегиальным (совместным) подходом и ведением эндокринологом, терапевтом и гинекологом. Мероприятия, направленные на снижение массы тела в преконцепционном периоде:

- диетотерапия;
- оптимизация режима физических нагрузок;
- коррекция эндокринных нарушений;
- медикаментозная терапия ожирения: сибутрамин, метформин, лираглутид, орлистат или комбинированная терапия.

Стабилизация массы тела должна быть завершена за 2–3 мес до планируемого зачатия во избежание воздействия гормональной перестройки, неизбежно следующей за потерей массы тела, у развивающегося плода.

Учитывая статистическую корреляцию между гипергомоцистеинемией и избыточной массой тела, пациенткам с ожирением в соответствии с рекомендациями Международной федерации акушеров-гинекологов (2015 г.) следует назначение фолатов в дозировках, применяемых для группы высокого риска, – 4000–5000 мкг/сут на протяжении 1 мес до зачатия [19].

Аналогичным образом индекс массы тела обратно пропорционален концентрации витамина D в крови. Таким образом, крайне важно оценивать уровень витамина D [25–27]. У женщин с ожирением риск дефицита витамина D повышен (206, 207). Женщинам, готовящимся к зачатию, оптимально назначение витамина D в дозе не менее 600–800 МЕ/сут [27]. Благоприятный для течения гестации показатель витамина D – более 75 нмоль/л (выше 30 нг/мл).

Таким образом, только совместная прегравидарная подготовка и ведение пациенток с эндокринными патологиями смогут минимизировать риск осложнений как у женщины, так и у ребенка.

Литература/References

1. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол. Утвержден Протоколом №4П-16 Президиума Правления Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) от 28 июня 2016 г. / Pregravidarnaia podgotovka. Klinicheskii protokol. Utverzhden Protokolom №4P-16 Prezidiuma Pravleniia Mezhdistsiplinarnoi assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoi meditsiny (MARS) ot 28 iiunia 2016 g. [in Russian]
2. Preconception care: Maximizing the gains for maternal and child health. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/preconception_care_policy_brief.pdf
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Клеминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М.: Медицина, 2002. / Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kleminskaia V.M. Differentsialnaia diagnostika i lechenie endokrinnykh zabolevanii. M.: Meditsina, 2002. [in Russian]
4. Дедов И.И. Профилактика и лечение йоддефицитных заболеваний в группах повышенного риска. М., 2004. / Dedov I.I. Profilaktika i lechenie ioddefitsitnykh zabolevanii v gruppakh povyshennogo riska. M., 2004. [in Russian]
5. Фадеев В.В. Йоддефицитные заболевания в России. М., 2002. / Fadeev V.V. Ioddefitsitnye zabolevaniia v Rossii. M., 2002. [in Russian]
6. Фархутдинова Л.М. Зоб как медико-геологическая проблема. Уфа: Гилем, 2005. / Farkhutdinova L.M. Zob kak mediko-geologicheskaia problema. Ufa: Gilem, 2005. [in Russian]
7. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. Thyroid 2011; 21: 1081–125.
8. Lassi ZS, Imam AM, Dean SV et al. Preconception care: screening and management of chronic disease and promoting psychological health. Reprod Health 2014; 26 (11): 5.
9. Эндокринология. Российские клинические рекомендации. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Endokrinologiia. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. I.I.Dedova, G.A.Melnichenko. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
10. Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. Thyroid disease and female reproduction. Clin Endocrinol 2007; 66: 309–21.
11. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. Eur J Endocrinol 2009; 160: 985–91.
12. Платонова Н.М. Гипотиреоз и беременность. Поликлиника. 2014; 2: 1–5. / Platonova N.M. Gipotireoz i beremennost. Poliklinika. 2014; 2: 1–5. [in Russian]
13. Geller SE, Cox SM, Callaghan WM et al. Morbidity and mortality in pregnancy: Laying the ground work for safe motherhood. Womens Health Issues 2006; 16: 176.
14. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Российский национальный консенсус. 2012. / Gestatsionnyi sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nabliudenie. Rossiiskii natsionalnyi konsensus. 2012. [in Russian]
15. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 8-й вып. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bolnym sakharnym diabetom. Klinicheskie rekomendatsii. 8-i vyp. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi. [in Russian]
16. Melamed N, Hod M. Perinatal mortality in pregestational diabetes. Int J Gynaecol Obstet 2009; 104: s20–s24.
17. Ramin N, Thieme R, Fischer S et al. Maternal diabetes impairs gastrulation and insulin and IGF-I receptor expression in rabbit blastocysts. Endocrinology 2010; 151: 4158–67.
18. Predictive of first-trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes. Pol Arch Med Wewn 2013; 123: 21–8.
19. Акушерство и гинекология. Федеральные клинические рекомендации. М., 2015; с. 168. / Akusherstvo i ginekologiia. Federalnye klinicheskie rekomendatsii. M., 2015; s. 168. [in Russian]
20. Maryam K, Bouzari Z, Basirat Z et al. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals. BMC Res Notes 2012; 5: 133.
21. Dedov II, Melnichenko GA, Romantsova TI, Zhuravleva MV. Preliminary analysis of the PRIMAVERA Study: reduxine safety monitoring in patients with alimentary obesity. Endocrine Abstracts 2015; 37: OC11.5.
22. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Волеводз Н.Н. и др. Влияние комбинации сибутрамин/метформин на уровень антимюллерова гормона, углеводный и липидный обмены в терапии синдрома поликистозных яичников у женщин с метаболическим синдромом. Акушерство и гинекология. 2016; 4: 64–71. / Andreeva E.N., Grigorian O.R., Volevodz N.N. i dr. Vliianie kombinatsii sibutramin/metformin na uroven antimiullerova gormona, uglevodnyi i lipidnyi obmeny v terapii sindroma polikistoznykh iaichnikov u zhenshchin s metabolicheskim sindromom. Akusherstvo i ginekologiia. 2016; 4: 64–71. [in Russian]
23. Романцова Т.И. Сибутрамин: эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике. Ожирение и метаболизм. 2015; 12 (3): 18–24. / Romantsova T.I. Sibutramin: effektivnost i bezopasnost primeneniia v rutinnoi klinicheskoi praktike. Ozhirenie i metabolizm. 2015; 12 (3): 18–24. [in Russian]
24. Hayes JF, Bhaskaran K, Batterham R et al. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom. Int J Obes (Lond) 2015; 39 (9): 1359–64.
25. Godala M, Materek-Kuśmierkiewicz I, Moczulski D. Estimation of plasma 25(OH)D vitamin level in patients with metabolic syndrome. Pol Merkur Lekarski 2015; 39 (234): 364–7.
26. Zhang Y, Zhang X, Wang F et al. The relationship between obesity indices and serum vitamin D levels in Chinese adults from urban settings. Asia Pac J Clin Nutr 2016; 25 (2): 333–9.
27. http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf