

*На правах рукописи*

Ушанова Фатима Омариевна

РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В  
РАЗВИТИИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

14.01.02— Эндокринология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва — 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Демидова Татьяна Юльевна**

**Оппоненты:**

**Андреева Елена Николаевна** доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России, заместитель директора Центра - Директор Института репродуктивной медицины.

**Бирюкова Елена Валерьевна** доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии.

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Защита диссертации состоится «05» октября 2022 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.05 на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва ул. Беломорская, д. 19/38 или на сайте <http://rmapo.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета

Самсонова Л.Н.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Выявляемость гестационного сахарного диабета (ГСД) в последние годы неуклонно увеличивается. По данным Международной диабетической федерации за 2021 год [IDF Diabetes Atlas, 10th edition, 2021], более 21 миллиона детей родилось от матерей с различными формами нарушений углеводного обмена, основную часть которых, 80,3%, составил ГСД. В некоторых странах распространенность данного заболевания достигает 17,8–41,9 % (при использовании критериев Международной Ассоциации групп изучения диабета и беременности). [Gopalakrishnan V et al. 2015]. Однако на сегодняшний день между профессиональными международными сообществами все еще сохраняются разногласия в отношении подходов к диагностике данного заболевания. Методики оценки уровня гликемии у беременной различаются дозой глюкозы при выполнении ПГТТ, временем проведения, кратностью оценки гликемии, универсальным или селективным подходом. Известно, что в России в 2020 году заболеваемость женщин сахарным диабетом (СД), осложнившим течение беременности и родов, составила 86,2 (на 1 000 родов) [Федеральная служба государственной статистики, 2021]. При этом вопрос заболеваемости, особенностей течения и последствий ГСД, в том числе с учетом внедрения новых критериев определения, в нашей стране является недостаточно изученным.

Частое выявление ГСД на ранних сроках беременности определяет высокий интерес к изучению механизмов развития гестационных углеводных нарушений на сроках, предшествующих развитию физиологической инсулинорезистентности (ИР). Среди возможных причин ранней дисфункции  $\beta$ -клеток ПЖЖ, и, соответственно, развития нарушений углеводного обмена, рассматривают скрытые дефекты инсулинового аппарата, генетические дефекты синтеза, секреции или действия инсулина. Кроме того, принимая во внимание патофизиологическую схожесть ГСД с СД 2 типа, одним из возможных механизмов развития ранних гестационных нарушений углеводного обмена рассматривается дисбаланс в системе инкретиновых гормонов, вырабатываемых в желудочно-кишечном тракте. [Mosavat M. et al., 2020]. Однако на сегодняшний день практически не изучено состояние энтеропанкреатической гормональной оси, как при физиологической беременности, так и при ГСД. В связи с этим исследование состояния  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток ПЖЖ, а также L-клеток кишечника у беременных женщин с ГСД на разных сроках гестации является перспективным в отношении

изучения новых патогенетических механизмов развития и расширения возможностей управления данным заболеванием.

Таким образом, ГСД является важной медико-социальной проблемой, в значительной степени увеличивающей риск возникновения акушерских и метаболических осложнений у женщины и потомства. Проведение дополнительных исследований, оценивающих эпидемиологическую характеристику ГСД, структуру факторов риска, а также углубленное изучение патогенетических механизмов его развития является целесообразным для расширения понимания реальных масштабов проблемы и усовершенствования возможностей управления данным заболеванием.

### **Степень разработанности темы**

Последние крупные исследования демонстрируют значимое повышение выявляемости ГСД среди беременных женщин, связанное с внедрением новых критериев его диагностики в клиническую практику большинства стран [Brown F.M. et al, 2017]. При этом в некоторых работах [Hillier T.A., 2021] демонстрируются противоречивые данные целесообразности использования минимально отклоняющихся значений гликемии для диагностики ГСД в отношении развития гестационных осложнений. Крупных отечественных работ по анализу эпидемиологической картины ГСД на данный момент не проводилось.

Все большее внимание уделяется роли нарушения инкретиновой оси в развитии относительной инсулиновой недостаточности у беременных женщин. По данным Саприной и соавт. (2016), была отмечена выраженная гиперглюкагонемия при ГСД. Большее количество данных по оценке инкретинового статуса и его роли в развитии ГСД и его осложнений опубликовано зарубежными исследователями [Mosavat M. et.al., 2020; Foghsgaard S. et.al., 2017; и др.], в большинстве которых обращает на себя внимание нарушение секреции ГПП-1 в ответ на углеводную нагрузку. Возможности использования инструментов мониторинга и оценка variability, а также амбулаторного гликемического профиля (АГП) при ГСД анализировались в очень ограниченном количестве работ, например, в работе Nigam A. и соавт. (2019), но исследование характеризовалось относительно небольшой выборкой исследуемой группы.

### **Цель исследования**

Определение роли различных гормонально-метаболических нарушений в развитии гестационного сахарного диабета и особенностей его течения.

### **Задачи исследования**

1. Установить распространенность ГСД, описать клинико-

лабораторные характеристики и особенности течения беременности у женщин с ГСД.

2. Оценить вклад факторов риска, метаболических и гликемических параметров в развитие осложнений течения беременности и неблагоприятных исходов при ГСД.

3. Изучить роль гормональных изменений, способствующих развитию инсулинорезистентности и секреторной дисфункции  $\alpha$ -,  $\beta$ - клеток поджелудочной железы, L-клеток кишечника у женщин с ГСД на разных сроках гестации.

4. Определить диагностическую роль пороговых значений гипергликемии натощак при ГСД и описать особенности амбулаторного гликемического профиля беременных.

5. Охарактеризовать функциональное состояние щитовидной железы у женщин с ГСД и оценить его вклад в развитие осложнений течения и исходов беременности.

#### **Объект и предмет исследования**

Объект исследования – беременные женщины с ГСД, установленным на разных сроках гестации. Предмет исследования – эпидемиология и метаболические и гормональные изменения у беременных с ранним и более поздним манифестом ГСД.

#### **Научная новизна**

Впервые, на примере одного из административных округов г. Москвы, установлена распространенность гестационного сахарного диабета в данном регионе, описаны его основные фенотипические, клинико-лабораторные характеристики, определена их роль в развитии осложнений течения и исходов беременности.

Впервые, на основании развернутого комплексного гормонально-метаболического обследования беременных, охарактеризовано функциональное состояние  $\alpha$ -,  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, L-клеток кишечника и установлено их патогенетическое значение в развитии гестационного сахарного диабета.

На основании полученных данных одного из самых масштабных в мире по количеству выполненных исследований непрерывного мониторинга глюкозы, впервые установлены закономерные изменения амбулаторного гликемического профиля у женщин с гестационным сахарным диабетом, а также представлена сравнительная характеристика со здоровыми беременными.

Выявлена высокая распространенность гипофункции щитовидной железы при гестационном сахарном диабете, указывающая на необходимость проведения скрининговых мероприятий и своевременной коррекции тиреоидного статуса в данной группе больных.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные репрезентативные данные по распространенности ГСД в московском регионе, современным клинико-лабораторным и фенотипическим характеристикам беременных, а также особенностям течения беременности при ГСД позволят стратифицировать риск развития гестационных осложнений у беременных с ГСД с дальнейшим определением оптимальной тактики ведения и частоты наблюдения за пациентками данной группы.

В ходе исследования разработана научная концепция о взаимосвязи между нарушенной инкретиновой секрецией, дисфункцией  $\alpha$ -,  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и развитием ГСД, расширяющая представления о патофизиологии заболевания и определяющая новые мишени воздействия.

Решена научная задача усовершенствования возможностей контроля гликемии во время беременности на основании данных непрерывного мониторинга глюкозы, выявленные особенности амбулаторного гликемического профиля у здоровых беременных и при ГСД позволяют предложить современные критерии интерпретации данных мониторинга.

### **Методология и методы исследования**

В ходе выполнения исследования был применен комплексный методологический подход к обследованию пациенток с ГСД с применением общеклинических, инструментальных, лабораторных методов диагностики. Исследование представляет собой ретроспективный анализ первичной медицинской документации и проспективное наблюдение за беременными с момента выявления ГСД. Все исследования выполнены на высоком методологическом уровне с использованием сертифицированного оборудования. Для анализа полученных результатов применялся статистический метод с использованием пакета прикладных статистических программ.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Распространенность ГСД в московском регионе составляет более 10%; беременные с ГСД, в целом, характеризуются молодым возрастом до 35 лет, нормальной массой тела, частым снижением тиреоидной функции, умеренной гестационной прибавкой веса, и частым развитием заболевания до 24 недели гестации, что доказывает необходимость проведения скрининговых мероприятий, независимо от наличия традиционных факторов риска углеводных нарушений.

2. Значимым гормонально-метаболическим отклонением у беременных с ГСД является дезадаптация секреции гормонов поджелудочной железы (в первую очередь, глюкагона) и инкретинов в ответ на пищевую стимуляцию, указывающие на патогенетическую роль дисфункции энтероинсулярной системы в развитии ГСД на разных сроках

гестации.

3. Амбулаторный гликемический профиль беременных характеризуется выраженной вариабельностью и лабильностью гликемии, высокой амплитудой колебаний и скоростью изменения суточной глюкозы, повышенной суммарной гликемической нагрузкой, а также увеличением среднесуточного диапазона риска гипо- и гипергликемий, что определяет необходимость внедрения новых критериев интерпретации гликемического профиля у беременных с целью минимизации риска негативных исходов при ГСД.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.02 – Эндокринология и областям исследования: п. № 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции» и п. № 6 «Профилактика, выявление и эпидемиология эндокринных заболеваний, диспансерное наблюдение за больными, страдающими эндокринными заболеваниями, статистическая отчетность и обработка статистических данных».

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном количестве клинических наблюдений и использовании стандартных методов статистической обработки материала. Подтверждается актом проверки первичной документации материалов диссертационной работы от 18.04.2022г.

Проведение диссертационного исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (протокол заседания № 186 от 26 июня 2019 г.).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол заседания № 13 от 22.04.2022г.).

Основные результаты исследования были представлены в виде тезисов и докладов и обсуждены на международных конференциях: X Международная конференция Евразийской Ассоциации Терапевтов (Москва, 2020г.), 23rd European online-Congress of Endocrinology (2021 г.), 24th European online-Congress of Endocrinology (2022 г.); всероссийских конференциях с международным участием: IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные

технологии в эндокринологии» (Москва, 2021г.); XII научно-практическая конференция молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2021г.), XIII Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2022г.).

### **Внедрение результатов исследования**

Основные научные положения диссертационной работы внедрены в научно-педагогическую работу кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (акт внедрения в учебный процесс от 04.04.2022). Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демихова (акт внедрения в практику от 04.04.2022), а также эндокринологического отделения клинико-диагностического центра филиала «Мединцентр» ГлавУпДК при МИД России (акт внедрения в практику от 08.10.2022 г.).

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора состояло в постановке научной проблемы, анализе литературных данных. Автором лично проведен анализ медицинской документации, отбор пациентов для включения в исследование. В ходе выполнения исследования соискателем проводилось клиническое ведение пациентов, обследование и динамическое наблюдение за ними, составление базы данных, анализ и обобщение полученных клинических и лабораторных результатов, статистическая обработка данных, формулировка выводов и положений.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований – 7, из них 2 работы в научных изданиях, входящих в международную реферативную базу данных SCOPUS.

### **Структура диссертации**

Диссертация изложена на 163 страницах печатного текста, состоит из введения, четырех глав, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 138 наименований, в том числе 122 иностранных и 16 отечественных авторов. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 29 рисунками.

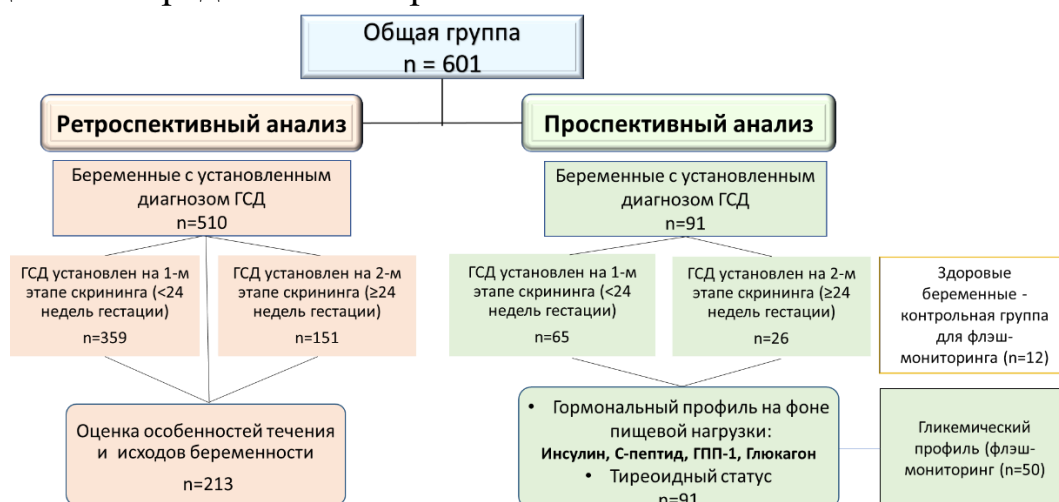


## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Проведено двухэтапное обсервационное исследование, включавшее ретроспективный анализ и проспективное неинтервенционное наблюдение за беременными женщинами с ГСД. Для ретроспективного анализа была сформирована группа методом сплошного формирования выборки на основании базы данных пациентов в структурных подразделениях ГБУЗ «ГКБ имени В.П. Демихова ДЗМ»: 10 женских консультаций на территории Юго-Восточного административного округа (ЮВАО) г. Москвы и роддом № 8 с 2019 по 2021 год. Проведен анализ первичной документации всех беременных, которым был диагностирован ГСД за 1 календарный год, включавший амбулаторные карты беременных ( $n=510$ ), истории родов и истории развития новорожденных ( $n=213$ ), выполнен сравнительный и корреляционный анализ особенностей течения беременности и родов в зависимости от срока развития ГСД и выраженности гипергликемии в дебюте заболевания.

На втором этапе исследования методом случайной выборки была сформирована новая исследуемая группа, включавшая 91 беременную с установленным диагнозом ГСД в разные сроки гестации. Всем женщинам проводился комплекс клинично-лабораторных, инструментальных исследований, с целью оценки гормонально-метаболических нарушений и особенностей амбулаторного гликемического профиля. Дизайн исследования представлен на рис. 1.



**Рисунок 1.** Дизайн исследования

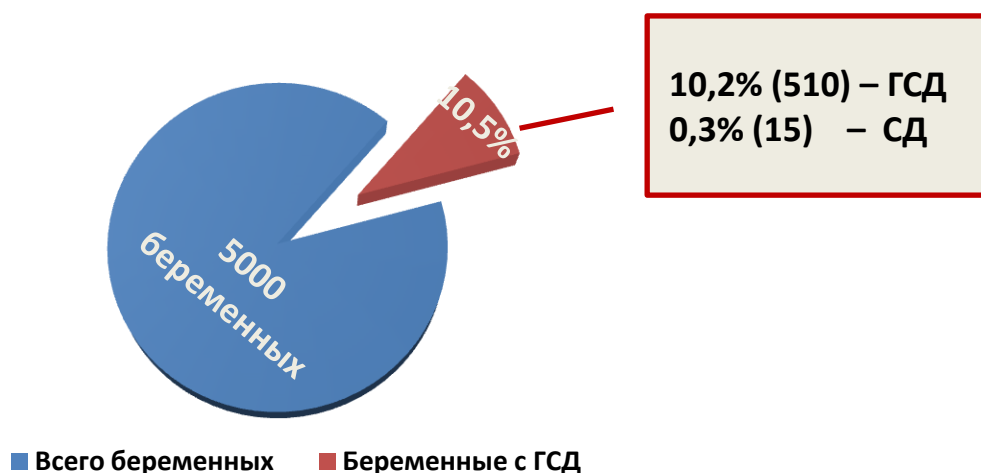
Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ «Excel» («Microsoft»), программы «Statistica 10» («Statsoft Inc»), электронного калькулятора EasyGV, версия 9 (калькулятор разработан исследовательской группой Оксфордского

университета (Великобритания), находится в свободном доступе).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Распространенность и клиничко-лабораторная характеристика ГСД

Проведен анализ данных 5000 беременных женщин, которые наблюдались и завершили беременность в женских консультациях ЮВАО г. Москвы в течение 2019 года. Установлено, что в 10 женских консультациях анализируемого района в течение одного календарного года было диагностировано 510 (10,2%) случаев ГСД, 15 случаев прегестационного и «манифестного» СД (0,3%) (рис.2)



**Рисунок 2.** Распространенность ГСД в ЮВАО г. Москвы

Общая характеристика и клиничко-anamнестические особенности беременных с ГСД представлены в табл.1. Возраст больных колебался от 19 до 49 лет, медиана возраста составила 32 [29; 36] года. Анализ возрастного состава больных свидетельствовал о значительной доле молодых женщин (менее 35 лет) – 66,7%. На долю пациенток в возрасте 20-29 лет приходилось 30,7%. В подавляющем большинстве случаев (47,5%) диагноз был установлен в 1 триместре беременности. Преимущественная часть (77%) беременных не имела ожирения или выраженного избытка веса. Но при этом наличие ожирения у беременной было связано с более высокой исходной гликемией ( $5,7 \pm 0,4$  vs  $5,5 \pm 0,36$ ,  $p < 0,001$ ), двукратным повышением потребности в инсулинотерапии (коэфф. *V* Крамера 0,2,  $p < 0,05$ ), а также более высоким риском развития преэклампсии (коэфф. *V* Крамера 0,14,  $p < 0,05$ ) и суммарным риском неблагоприятных исходов при ГСД (коэфф. *V* Крамера 0,2,  $p < 0,05$ ). Кроме того, выявлено, что более 10% женщин с ГСД имели гипотиреоз (в 2,74% манифестный гипотиреоз, в 7,25% субклинический).

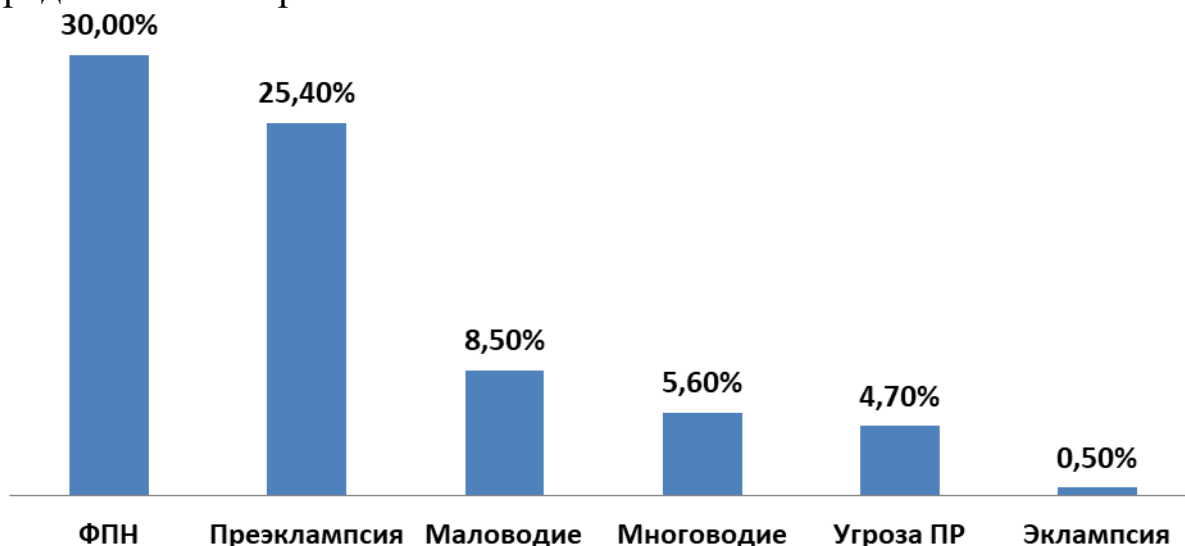
**Таблица 1.** Общая характеристика и особенности анамнеза у женщин с ГСД ЮВАО г. Москвы

| <b>Параметр</b>  | <b>Значение параметра</b> |
|--|---------------------------|
| <b>Общая характеристика, n=508</b>                       |                           |
| Возраст, лет   | 32 [29; 36]               |
| Возрастная группа 19 - 29 лет                            | 30,7% (n=156)             |
| Возрастная группа 30 лет и более                         | 69,3% (n=352)             |
| <b>Срок установки диагноза ГСД, n=510</b>                |                           |
| Срок гестации на момент установки диагноза, недели       | 14 [10; 25]               |
| В 1 триместре (до 13 недель гестации)                    | 47,5% (n=242)             |
| Во 2 триместре (14-26 недель гестации)                   | 33,3% (n=170)             |
| В 3 триместре (27 и более недель гестации)               | 19,2% (n=98)              |
| В рамках 1 фазы скрининга (<24 недель)                   | 70,4% (n=359)             |
| В рамках 2 фазы скрининга (≥24 и более недель)           | 29,6% (n=151)             |
| <b>Лабораторные показатели</b>                           |                           |
| Глюкоза венозной плазмы натощак, ммоль/л, n=451          | 5,43 [5,25; 5,7]          |
| Гликированный гемоглобин (HbA1c), %, n=352               | 5,2 [4,9; 5,5]            |
| ТТГ, мкМЕ/мл, n=390                                      | 1,56 [1,01; 2,5]          |
| <b>Отягощенный анамнез, n=510</b>                        |                           |
| Отягощенная наследственность по СД                       | 40,4% (n=206)             |
| Установленный ГСД в предыдущие беременности              | 10,6% (n=54)              |
| Крупный плод в предыдущие беременности                   | 6,3% (n=32)               |
| Перинатальная смертность в анамнезе                      | 0,59% (n=3)               |
| <b>Коморбидность, n=510</b>                              |                           |
| Ожирение   | 23,5% (n=120)             |
| – ожирение 1 степени (ИМТ 30-34,9 кг/м <sup>2</sup> )    | 14,3% (n=73)              |
| – ожирение 2 степени (ИМТ 35-39,9 кг/м <sup>2</sup> )    | 5,1% (n=26)               |
| – ожирение 3 степени (ИМТ 40 и более кг/м <sup>2</sup> ) | 4,1% (n=21)               |
| Манифестный гипотиреоз                                   | 2,74% (n=14)              |
| Субклинический гипотиреоз                                | 7,25% (n=37)              |
| Высокий титр АТ-ТПО, n=33                                | 27,3% (n=9)               |
| Варикозная болезнь                                       | 3,52% (n=18)              |
| Хронический пиелонефрит                                  | 2,74% (n=14)              |
| Миопия   | 2,74% (n=14)              |

### **Особенности течения беременности и родов при ГСД**

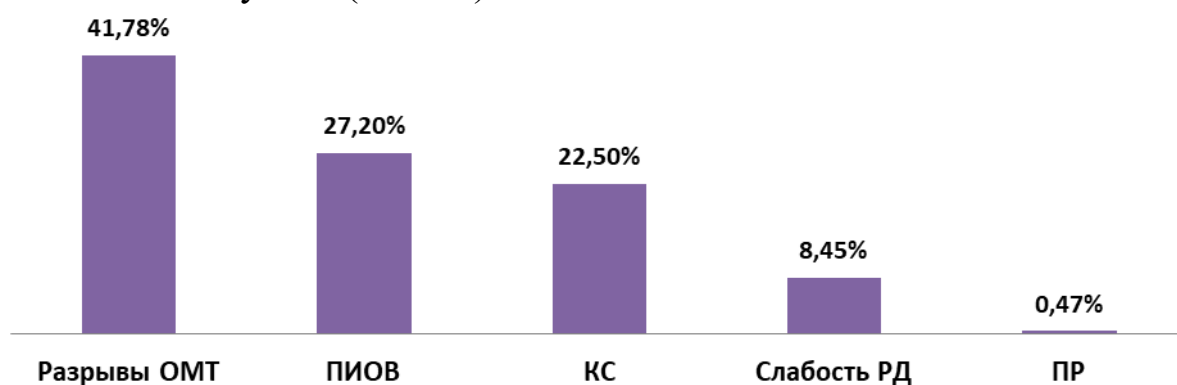
Анализ особенностей течения беременности у женщин с ГСД выявил высокую частоту развития ФПН (30%) и преэклампсии (25,4%), а также патологии объема амниотической жидкости (14,1%), встречаемость которых на порядок превышала общепопуляционные показатели. Основные осложнения течения беременности в анализируемой группе

представлены на рис.3



**Рисунок 3.** Осложнения течения беременности у женщин с ГСД, n=213.

КС применялось в 27,2% случаев. Основными осложнениями в родах были разрывы ОМТ (41,8%), преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) (27,2%) и слабость родовой деятельности (РД) (8,45%) (рис.4). В группе проспективного наблюдения, в которой на фоне активного вмешательства были достигнуты целевые показатели гликемии, частота развития преэклампсии (15,4%), патологии объема амниотической жидкости (13,2%), разрывов ОМТ (22%) и других осложнений течения беременности оказалась ниже, чем в группе ретроспективного наблюдения, приближаясь к общепопуляционным показателям. В то же время, по аналогии с результатами ретроспективного анализа, ФПН отмечена в 31% случаев (табл. 2).

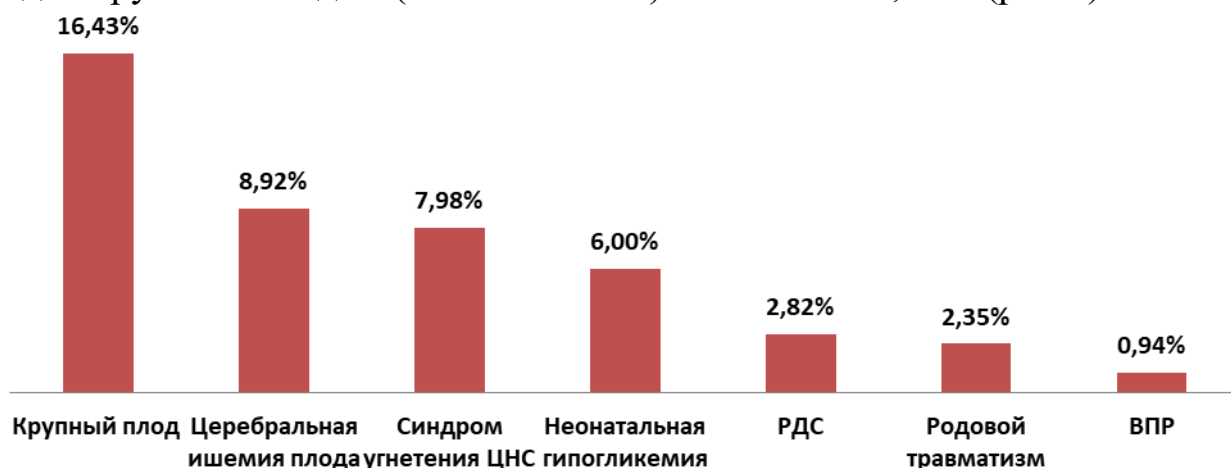


**Рисунок 4.** Осложнения течения родов у женщин с ГСД, n=213.

С суммарным риском негативных исходов беременности и родов коррелировало наличие у матери ожирения (*коэфф. V Крамера 0,2, p=0,0007, ОШ (95% ДИ) 1,96 (1,4; 2,8)* отягощенной наследственности по СД (*коэфф. V Крамера 0,2, p=0,009, ОШ (95% ДИ) 1,89 (1,12; 3,2)*) и развитие заболевания на сроке менее 24 недель гестации (*коэфф. V Крамера 0,1, p=0,049*).

**Перинатальные исходы при ГСД.** Масса плода при рождении, в

среднем, составила  $3516,9 \pm 444$  (ДИ 95% 3457-3576) г, при этом частота родов крупным плодом (4000 г и более) составила 16,43% (рис.5).



**Рисунок 5.** Неблагоприятные перинатальные исходы в анализируемой группе беременных женщин с ГСД, n=213.

Кроме повышенной частоты развития макросомии, превышающей общепопуляционные показатели как минимум в 2 раза, отмечено частое развитие перинатального поражения ЦНС у новорожденных (16,4%), зачастую развивавшееся у детей с неонатальной гипогликемией (глюкоза крови  $< 2,6$  ммоль/л). По результатам выполненного корреляционного анализа выявлена значимая роль в развитии перинатальных осложнений таких факторов, как гестационная прибавка веса менее 5 кг (*коэфф. V Крамера 0,22,  $p < 0,05$* ), многоводие (*коэфф. V Крамера 0,14,  $p < 0,0001$* ), маловодие (*коэфф. V Крамера 0,2,  $p < 0,05$* ) и преэклампсия (*коэфф. V Крамера 0,2,  $p < 0,0001$* ), что требует более бдительного отношения к своевременной диагностике и лечению данных состояний.

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика основных осложнений ГСД в группах ретроспективного и проспективного анализа

| Наиболее часто встречающиеся осложнения при ГСД | Частота выявления по данным ретроспективного анализа, % (n=213) | Частота выявления в группе проспективного наблюдения, % (n=91) |
|---|---|--|
| Фетоплацентарная недостаточность                | 30%   | 31,9%  |
| Преэклампсия                                    | 25,4%   | 15,4%  |
| Разрывы ОМТ                                     | 41,8%   | 22%  |
| Крупный плод (4000 г и более)                   | 16,43%  | 6,6%   |
| Перинатальное поражение ЦНС                     | 16,9%   | 8,8%   |
| Неонатальная гипогликемия                       | 6%  | 0  |

Состояние плода в группе активного наблюдения также характеризовалось более редким развитием перинатальных осложнений (табл.2): частота родов крупным плодом составила 6,6%, перинатальное поражение ЦНС наблюдалось в единичных случаях, ни в одном случае не было выявлено неонатальной гипогликемии. Выявленная закономерность доказывает клиническую значимость поддержания глюкозы в нормодиапазоне в профилактике перинатальных осложнений.

### **Функциональные состояния $\alpha$ - и $\beta$ -клеток ПЖЖ и L-клеток кишечника у беременных женщин с ГСД**

Всем пациенткам группы проспективного наблюдения выполнена комплексная оценка функционального состояния  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток ПЖЖ и L-клеток кишечника. В целом, гормональный профиль беременных с ГСД демонстрирует отсутствие выраженной гиперинсулинемии, умеренную гиперглюкагонию и повышение уровня ГПП-1 (табл.3)

**Таблица 3.** Гормональный профиль беременных с ГСД

| <b>Гормональные показатели</b> | <b>Значение параметра, n=91</b> |
|--------------------------------|---------------------------------|
| <b>С-пептид (нг/мл)</b>        |                                 |
| Базальный (0 мин)              | 1,5 [1,17; 2,24]                |
| стимулированный ('120 мин)     | 3,95 [2,87; 5,65]               |
| <b>Инсулин (мкМЕ/мл)</b>       |                                 |
| базальный (0 мин)              | 7,2 [4,96; 12,1]                |
| стимулированный ('120 мин)     | 19,9 [13,5; 33,7]               |
| <b>Глюкагон (пг/мл)</b>        |                                 |
| базальный (0 мин)              | 70,1 [56,2; 100]                |
| стимулированный ('30 мин)      | 61,6 [57,9; 77]                 |
| <b>ГПП-1 (нг/мл)</b>           |                                 |
| базальный (0 мин)              | 1,16 [0,94; 1,22]               |
| стимулированный ('30 мин)      | 1,25 [1,04; 2,49]               |

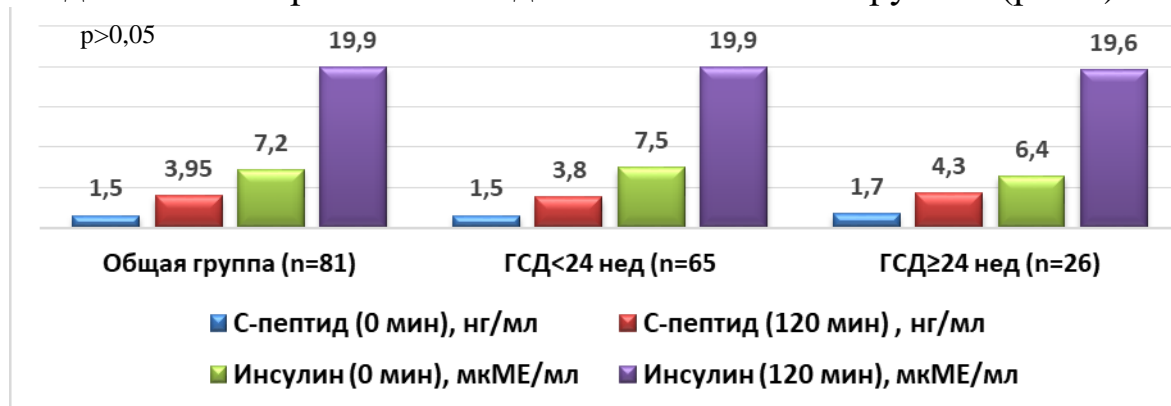
Для оценки базальной  $\beta$ -клеточной секреции у пациентов, наряду с исследованием уровня инсулина и с-пептида, был использован расчетный индекс НОМА- $\beta$ , условная норма для которого составляет 100%, в общей группе показатель составил 77,9 [57,8; 126,6]. Для оценки стимулированной секреции гормонов проведена проба с пищевой нагрузкой с последующей сравнительной характеристикой показателей в зависимости от срока манифестации ГСД у беременных (табл.4).

Полученные результаты свидетельствуют о сохранной базальной стимулированной секреторной активности  $\beta$ -клеток ПЖЖ независимо от срока манифестации ГСД.

**Таблица 4.** Динамика гормональных показателей на фоне нагрузочного теста в зависимости от срока манифестации ГСД

| Показатели |                | Δ значений Приращение (M±m) | Количество пациентов, у которых значение показателя |             | Достоверность прироста по группам |
|------------|----------------|-----------------------------|---|-------------|-----------------------------------|
|            |                |                             | Снизилось   | Увеличилось |                                   |
| Инсулин    | 1 группа, n=65 | 10,8 [5,9; 22,1]            | 3   | 62          | p<0,0001                          |
|            | 2 группа, n=25 | 9,9 [7,4; 21,8]             | 0   | 25          | p<0,0001                          |
|            | Значение p     | 0,9                         |   |             |                                   |
| С-пептид   | 1 группа, n=65 | 2,03 [1,15; 3,64]           | 2   | 63          | p<0,0001                          |
|            | 2 группа, n=25 | 2,41 [1,74; 3,98]           | 0   | 26          | p<0,0001                          |
|            | Значение p     | 0,4                         |   |             |                                   |
| Глюкагон   | 1 группа, n=65 | -6,3 [-29; 7,4]             | 39  | 26          | p=0,07                            |
|            | 2 группа, n=25 | 2,5 [-11,9; 21]             | 9   | 16          | p=0,1                             |
|            | Значение p     | <b>0,04</b>                 |   |             |                                   |
| ГПП-1      | 1 группа, n=64 | 0,15 [-0,07; 0,96]          | 22  | 42          | p<0,01                            |
|            | 2 группа, n=25 | 0,56 [-0,1; 2,1]            | 10  | 15          | p=0,2                             |
|            | Значение p     | 0,4                         |   |             |                                   |

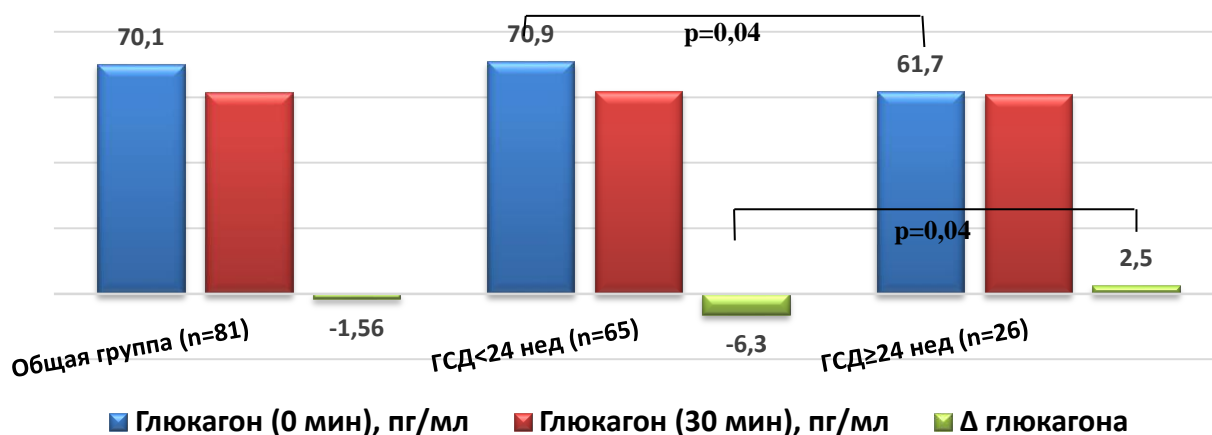
В исследовании не подтверждена связь выраженности снижения активности β-клеток и срока развития ГСД, так как уровень инсулина и с-пептида оказался практически одинаковым в обеих группах (рис.6).



**Рисунок 6.** Характеристика уровня инсулина и с-пептида натощак и после пищевой нагрузки.

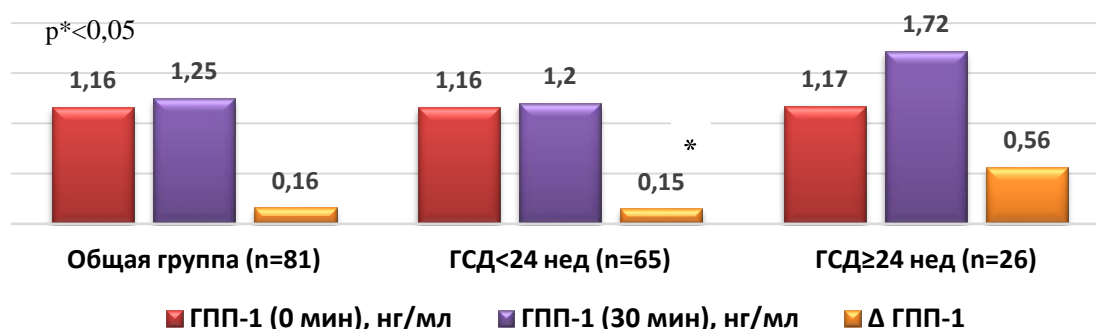
В то же время отмечена неадекватная реакция α-клеток ПЖЖ, характеризовавшаяся отсутствием подавления глюкагона ни в группе более раннего развития ГСД ( $p=0,07$ ), ни в группе выявления заболевания после 24 недель гестации ( $p=0,1$ ). У значимой части женщин отмечался парадоксальный прирост секреции глюкагона, что может свидетельствовать о роли постпрандиальной гиперглюкагонемии в развитии ГСД. Группа раннего развития ГСД характеризовалась относительной тощачковой гиперглюкагонемией по сравнению с группой

развития заболевания после 24 недель гестации (70,9 vs 61,7 нг/мл,  $p < 0,05$ ). Сравнение уровня глюкагона и его динамики по группам представлена на рис.7.



**Рисунок 7.** Сравнение уровня глюкагона натощак и после пищевой нагрузки в зависимости от срока манифестации ГСД

При оценке динамики ГПП-1 в группах достоверный прирост ГПП-1 отмечен лишь в группе раннего развития ГСД ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе более поздней манифестации не наблюдалось должного ответа L-клеток кишечника на фоне стимуляции ( $p = 0,2$ ) (рис.8).



**Рисунок 8.** Сравнение уровня ГПП-1 натощак и после пищевой нагрузки в зависимости от срока манифестации ГСД

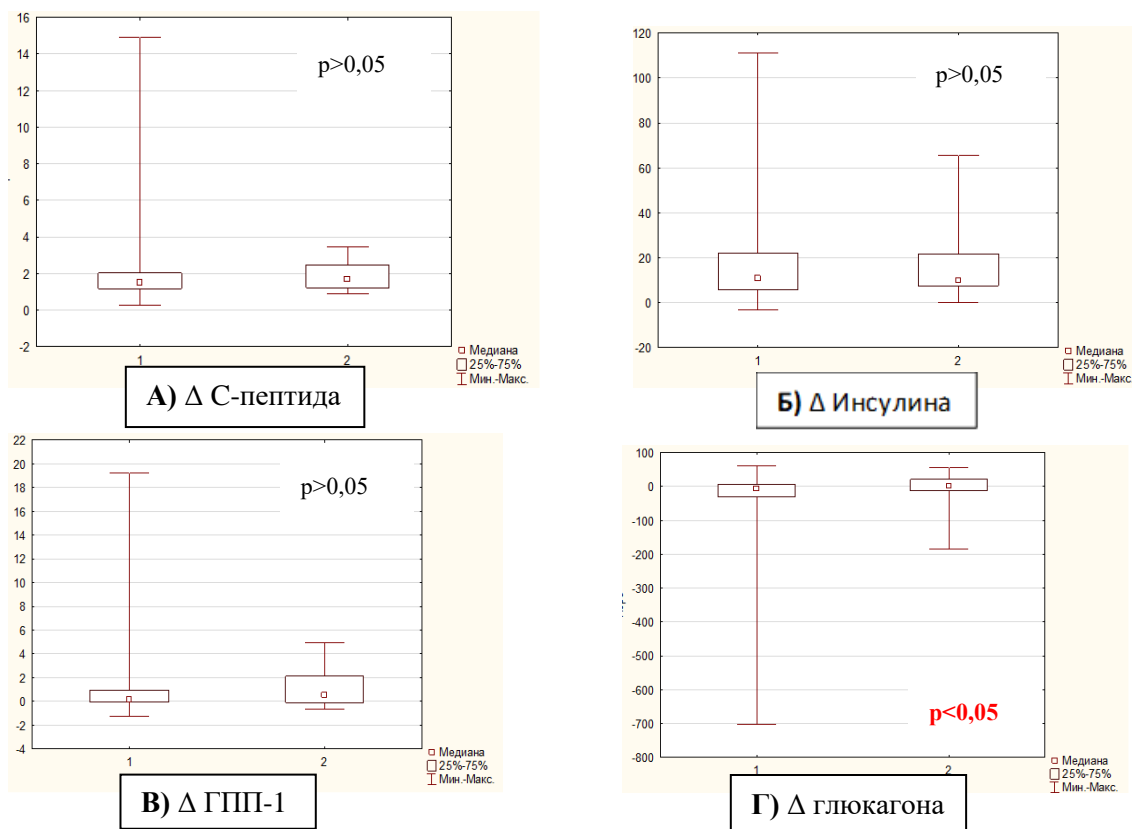
В обеих группах у части женщин наблюдалось снижение уровня ГПП-1 в ходе пищевой нагрузки, чаще у женщин с более поздним манифестом ГСД, что отражает неадекватность физиологического инкретинового ответа в данной группе больных.

При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная связь прироста ГПП-1 с такими параметрами ВГ, как MAGE ( $r = -0,4$ ,  $p < 0,05$ ), индексом лабильности гликемии LI ( $r = -0,4$ ,  $p < 0,05$ ) и J-индексом ( $r = -0,4$ ,  $p < 0,05$ ), характеризующем качество углеводного контроля. Из этого следует, что нарушение постпрандиальной секреции ГПП-1 может играть роль в повышении вариабельности гликемии.

Для оценки связи срока развития ГСД с особенностями стимулированного ответа  $\alpha$ -,  $\beta$ -клеток ПЖЖ и L-клеток кишечника



выполнен сравнительный анализ показателей динамики гормонов на фоне пищевой нагрузки. В группе развития ГСД на сроке менее 24 недель гестации происходило более значимое подавление секреции глюкагона по сравнению с группой более поздней манифестации заболевания ( $p < 0,05$ ), в то время как показатель прироста остальных гормонов достоверно не отличался в группах (рис 9).



**Рисунок 9.** Сравнительный анализ динамики гормональных показателей в ходе нагрузки стандартным завтраком в группах в зависимости от срока манифестации ГСД: А) Δ С-пептида; Б) Δ Инсулина; В) Δ ГПП-1; Г) Δ глюкагона.

Таким образом, динамика секреции инсулина, с-пептида, ГПП-1 в ходе пищевой нагрузки значимо не отличалась в зависимости от срока манифестации ГСД, в то время как секреция глюкагона зависела от срока беременности на момент развития заболевания.

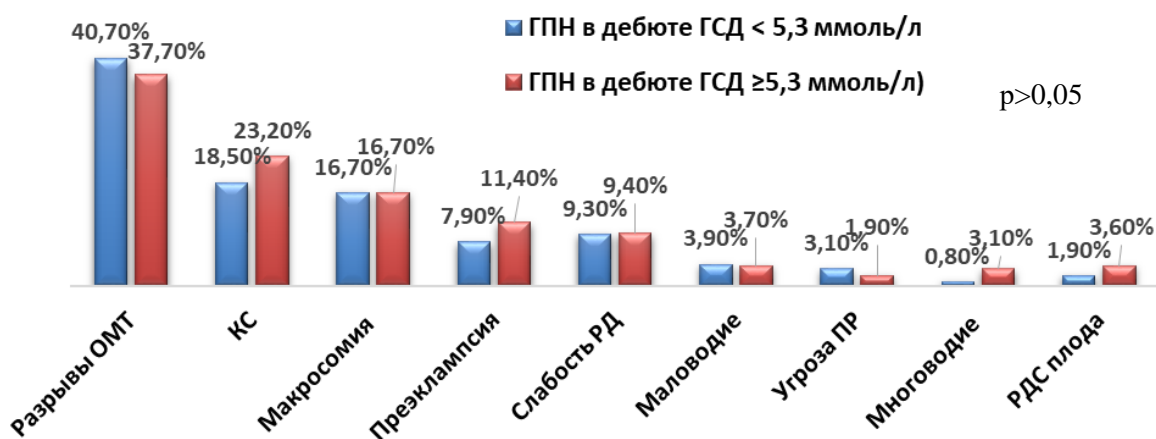
### Параметры инсулинорезистентности при ГСД

Большинство беременных женщин анализируемой группы характеризовалось отсутствием выраженной ИР периферических тканей. Медиана значений НОМА-ИР в общей группе составила 1,72 [1,15; 2,9], в то время как повышенной ИР считается при значении  $\geq 2,7$ . Значение НОМА-ИР  $\geq 2,7$  отмечалось лишь у трети включенных в исследование женщин (31%). При сравнительном анализе уровня НОМА-ИР у беременных в зависимости от срока манифестации ГСД статистически значимой разницы не выявлено: 1,81 [1,23; 2,84] в группе раннего

развития ГСД против 1,495 [1,15; 3,01] в группе более позднего выявления ( $p=0,4$ ).

### Диагностическая значимость пороговых значений гликемии при ГСД

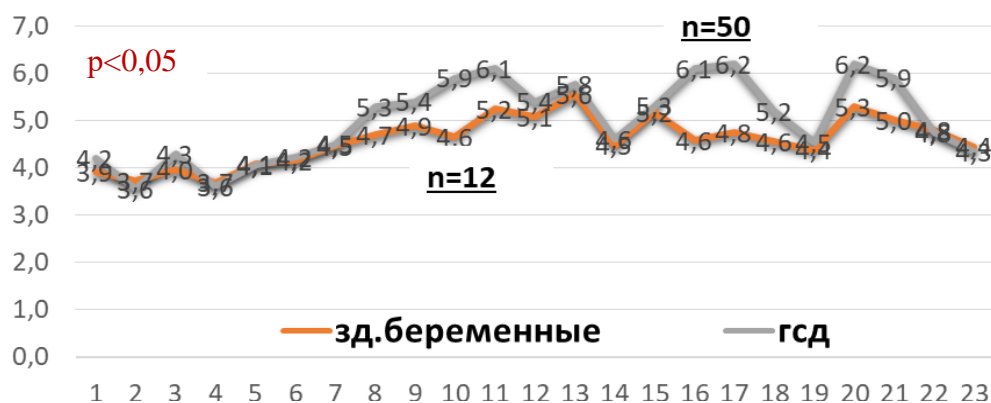
В большинстве случаев критерием диагностики ГСД оказалась гипергликемия натощак, средние значения которой составили 5,3-5,43 [5,25; 5,7] ммоль/л. Средний уровень гликированного гемоглобина составил  $5,2 \pm 0,4$  % (ДИ 95% 5,15-5,24). Выполнен сравнительный анализ особенностей течения беременности и исходов у женщин с минимальным отклонением пороговых значений гликемии (5,1-5,2 ммоль/л,  $n=54$ ) и более выраженной гипергликемией в дебюте ( $\geq 5,3$  ммоль/л,  $n=138$ ) (рис.10). Статистически значимой разницы в развитии негативных исходов между группами не выявлено, что не позволяет говорить об отсутствии значимости минимального порогового значения глюкозы при диагностике ГСД  $\geq 5,1$  ммоль/л в отношении последующих потенциальных негативных исходов.



**Рисунок 10.** Неблагоприятные исходы беременности у женщин с ГСД в зависимости от уровня глюкозы в дебюте заболевания

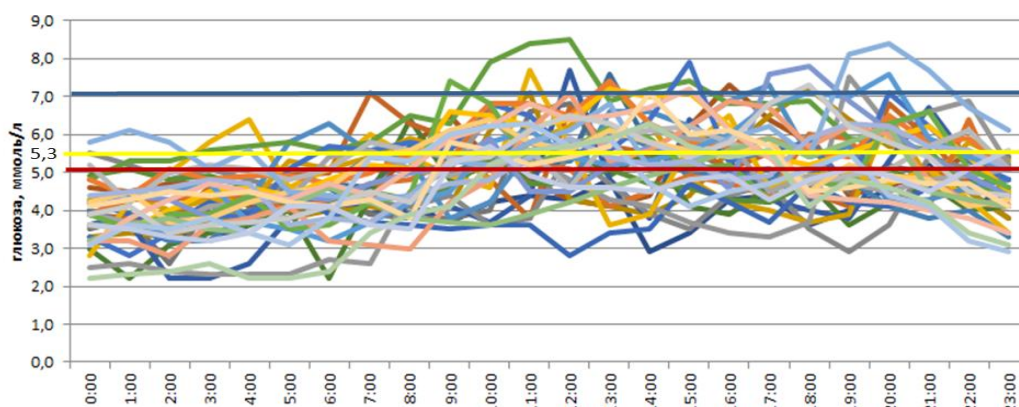
### Особенности АГП при ГСД

По результатам выполненного Flash-мониторинга глюкозы с использованием устройства FreeStyle Libre показатели гликемии за все временные промежутки были достоверно выше в группе беременных женщин с ГСД по сравнению со здоровыми беременными (рис.11).



**Рисунок 11.** Сравнительный анализ средней гликемии между группами беременных с ГСД и здоровых беременных

При оценке средних значений глюкозы за 10-14 дней мониторинга получено, что, в целом, АГП всех беременных с ГСД находился в пределах целевого диапазона. Для детального изучения характеристик гликемических кривых с учетом значений гликемии во все временные точки, были проанализированы суточные графики исследуемых за один изолированный день (рис.12).



**Рисунок 12.** Индивидуальные суточные гликемические профили беременных с ГСД за 1 день (n=50)

Общими закономерностями гликемических кривых изолированного дня при ГСД являются превышение целевого уровня гликемии натошак и еще более выраженное повышение пороговых значений гликемии в постпрандиальный период, несмотря на целевые показатели усредненных гликемических кривых за весь период мониторинга. В связи с этим нами был проведен анализ основных параметров ВГ у женщин с ГСД. (табл.5).

**Таблица 5.** Сравнительный анализ параметров вариабельности гликемии у беременных с ГСД и без ГСД

| Коэффициент ВГ               | Группа 1<br>(с ГСД) | Группа 2<br>(без ГСД) | Значение p |
|------------------------------|---------------------|-----------------------|------------|
| Средняя гликемия,<br>ммоль/л | 4,724±0,37          | 4,24±0,34             | <0,001     |
| SD                           | 0,908               | 0,7213                | <0,05      |
| MAGE                         | 2,326               | 1,8042                | <0,05      |
| LI                           | 1,5                 | 0,8                   | <0,05      |
| HBGI                         | 0,503               | 0,42                  | <0,05      |
| LBGI                         | 4,929               | 7,0830                | 0,08       |
| J-index                      | 10,343              | 7,9870                | <0,001     |
| MOOD                         | 0,956               | 0,7992                | <0,05      |
| ADDR                         | 2,216               | 0,4210                | <0,05      |
| MAG                          | 4,612               | 2,6163                | <0,001     |
| CONGA                        | 3,95                | 3,7                   | 0,5        |

Таким образом, гликемический профиль беременных характеризуется выраженной вариабельностью и лабильностью гликемии, высокой амплитудой колебаний и скоростью изменения суточной глюкозы, повышенной суммарной гликемической нагрузкой, а также увеличением среднесуточного диапазона риска гипо- и гипергликемий, при целевых показателях традиционных параметров компенсации углеводного обмена.

### Тиреоидный статус при ГСД

Оценка тиреоидного статуса выявила высокую частоту встречаемости гипотиреоза щитовидной железы (от 10 до 15,8% в группах ретроспективного и проспективного наблюдения). Детальный анализ лабораторных данных в рамках ретроспективного анализа выявил более частое превышение уровня ТТГ более 2,5 и 4,0 мкМЕ/мл (табл.6), что говорит о высокой частоте недиагностированной дисфункции щитовидной железы.

**Таблица 6.** Особенности тиреоидного статуса беременных женщин с ГСД (данные ретроспективного анализа за 2019г.)

| Особенности тиреоидного статуса                 | Значение, n=510  |
|---|------------------|
| Установленный диагноз первичного гипотиреоза    | 2,8% (14 из 510) |
| Установленный диагноз субклинический гипотиреоз | 7,3% (37 из 510) |
|   | <b>n=390</b>     |
| ТТГ в общей группе                              | 1,7 [1,1; 2,4]   |
| ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл                           | 24,9% (n=97)     |
| ТТГ более 4,0 мкМЕ/мл                           | 8% (n=32)        |
| АТ-ТПО  | 27,3% (9 из 33)  |

При сравнительном анализе особенностей тиреоидного статуса беременных при раннем и более позднем манифесте ГСД было получено, что уровень ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл достоверно чаще встречался в группе раннего выявления ГСД (19,5% vs 11,1%, коэфф. Крамера 0,14,  $p < 0,05$ ). При проведении корреляционного анализа значимой связи между наличием гипотиреоза у беременной и развитием негативных исходов и осложнений течения беременности не выявлено ( $p > 0,05$ ), что, по-видимому, обусловлено достижением компенсации заболевания на фоне заместительной терапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о широкой распространенности ГСД в московском регионе и высокой частоте негативных исходов, ассоциированных с данным заболеванием. Показана роль нарушения секреции ГПП-1 и глюкагона в развитии ГСД. Выявлено, что гликемический профиль беременных с ГСД характеризуется

вариабельностью и частыми скрытыми эпизодами гипергликемии, что подтверждает значимость применения устройств для непрерывного мониторинга гликемии при сложностях в достижении компенсации заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность гестационного сахарного диабета в московском регионе составила 10,2%. Беременные с гестационным сахарным диабетом характеризуются молодым возрастом (32 [29; 36] года), нормальной массой тела (ИМТ 23,3 [20,7;27,7] кг/м<sup>2</sup>), умеренным гестационным набором веса (11 [8;15]кг), мягкой гипергликемией в дебюте (5,3-5,4 [5,25; 5,7]ммоль/л), развитием заболевания на ранних сроках гестации (12-14 [10; 25]недель), зачастую сопутствующей гипофункцией щитовидной железы. Наиболее часто развивающимися осложнениями течения беременности и родов при гестационном диабете являлись фетоплацентарная недостаточность (30%), преэклампсия (25,4%), разрывы органов малого таза (41,78%), макросомия (16,43%) и перинатальное поражение центральной нервной системы (16,9%).

2. Основными предикторами развития акушерских осложнений при гестационном сахарном диабете являются ранняя манифестация заболевания, ожирение и отягощенная наследственность по сахарному диабету; с развитием неблагоприятных перинатальных исходов коррелировали гестационная прибавка веса матери менее 5 кг, варикозная болезнь и/или миопия у матери, осложнения периода беременности (преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, многоводие, маловодие), уровень глюкозы новорожденного менее 3 ммоль/л, уровень билирубина новорожденного более 80 мкмоль/л.

3. У беременных с гестационным сахарным диабетом отмечена нормальная базальная и стимулированная секреция инсулина, характеризующие сохранную функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы на фоне отсутствия тяжелой инсулинорезистентности (индекс НОМА >2,7 выявлен у 31% беременных).

4. Гормонально-метаболические изменения при гестационном сахарном диабете характеризуются:

- повышением базальной секреции глюкагоноподобного пептида-1 независимо от срока манифестации заболевания;
- нарушением постпрандиального прироста глюкагоноподобного пептида-1 при манифестации на сроке  $\geq 24$  недель гестации;
- базальной гиперсекрецией глюкагона при ранней манифестации гестационного сахарного диабета (на сроке <24 недель гестации) по сравнению с группой развития заболеваний на сроке  $\geq 24$  недель,  $p < 0,05$ ;
- отсутствием постпрандиального подавления глюкагона независимо

от срока манифестации заболевания.

5. Частота развития акушерских и перинатальных осложнений гестационного сахарного диабета сопоставима при пороговых значениях гипергликемии натощак 5,1 ммоль/л и 5,3 ммоль/л. Особенности амбулаторного гликемического профиля беременных, независимо от срока манифестации, являются: выраженная вариабельность и лабильность гликемии, высокие амплитуда колебаний и скорость изменений суточной глюкозы, повышенная суммарная гликемическая нагрузка, а также увеличение среднесуточного диапазона риска гипо- и гипергликемий.

6. Частота выявления гипотиреоза при гестационном сахарном диабете составила от 10% до 15,8%, его наличие было достоверно связано с ранним развитием заболевания (менее 24 недель гестации). Медикаментозно компенсированный гипотиреоз не влияет на риск развития акушерских или перинатальных осложнений гестационного сахарного диабета.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Подтверждена значимость диагностики нарушений углеводного обмена, начиная с ранних сроков беременности. Необходимо расширение внедрения ПГТТ с 75 г глюкозы в клиническую практику на сроке 24-28 недель гестации всем беременным с нормальным уровнем глюкозы при предшествующих исследованиях.

Основываясь на результатах исследования, дополнены и расширены представления о клиническом фенотипе беременной с ГСД. В связи с чем, рекомендован универсальный скрининг ГСД независимо от наличия традиционных факторов риска нарушений углеводного обмена.

С учетом полученных данных о нарушении постпрандиальной секреции глюкагона и ГПП-1 при ГСД, в последующих научных исследованиях, посвященных изучению функционального состояния  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и инкретинового ответа, рекомендовано проведение комплексной оценки секреции инсулина, глюкагона, ГПП-1 и других инкретинов в базальном и стимулированном пищевой нагрузкой состоянии.

Флэш-мониторирование гликемии с использованием системы Freestyle libre может позволить получить полную развернутую информацию о гликемическом профиле беременной, в связи с чем, может быть рекомендован пациентам при сложностях в достижении компенсации при использовании традиционных методов контроля.

Для интерпретации результатов непрерывного мониторинга гликемии рекомендована оценка таких параметров гликемической вариабельности, как MAGE, LI, HBGI, J-index, MOOD, ADDR, MAG.

Учитывая высокую распространенность дисфункции щитовидной железы, для исключения гипотиреоза всем беременным с ГСД необходим контроль ТТГ.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

- 1. Ушанова Ф.О. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета / Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова // Русский медицинский журнал. – 2019. - №10 (2). С. 86-91, 6/3 с. ИФ– 0,426.**
- 2. Ушанова Ф. О. Влияние функционального состояния щитовидной железы на риск развития гестационного сахарного диабета / Ф. О. Ушанова, Т. Ю. Демидова, Х. К. Абдухамидова и др. // Терапия. – 2020. –Т.6, №8(42). С. 23-29, 7/1,4 с. ИФ-0,527.**
- 3. Ушанова Ф. О. Возможности применения современных устройств для мониторинга гликемии во время беременности /Ф. О. Ушанова, Т. Ю. Демидова// Русский медицинский журнал. – 2020. - № 6., с.352-357, 6/3 с. ИФ- 0, 426.**
- 4. Ушанова Ф. О. Гестационный сахарный диабет: особенности течения и исходы беременности в реальной клинической практике / Ушанова Ф.О., Лобанова К.Г., Переходов С.Н. // Медицинский совет – 2021. - № 7. с. 184-191, 8/2,66 с. ИФ - нет.**
- 5. Ушанова Ф. О. Флеш-мониторинг глюкозы при гестационном сахарном диабете: возможности оценки вариабельности гликемии / Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. // Медицинский совет – 2021. – № 12 с. 414-419, 6/2 с. ИФ – нет.**
- 6. Ушанова Ф. О. Изучение роли факторов риска развития гестационного сахарного диабета в течении беременности и родов / Хагуш Л.А., Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. - № 4(37). с.107-109, 3/1 с. ИФ- 0,495.**
- 7. Ушанова Ф. О. Оценка эффективности диетотерапии при гестационном сахарном диабете с использованием системы флеш-мониторинга freestyle libre / Измайлова М. Я., Демидова Т. Ю., Ушанова Ф. О. // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. - № 3(36). с.99-100, 2/0,66 с. ИФ - 0,495**
- 8. Ушанова Ф. О. Особенности гликемической вариабельности у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом / Ушанова Ф. О., Измайлова М. Я., Демидова Т. Ю. // Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии», 22–25 сентября 2021 года. – М., 2021. – С.390.**

9. **Fatima Ushanova.** The functional status of the thyroid gland in pregnant women with gestational diabetes mellitus / **Fatima Ushanova, Tatyana Demidova** // Endocrine Abstracts. – V.73.: 23rd European Congress of Endocrinology. – 2021. - AEP345.

10. **Fatima Ushanova.** Assessment of glycemic variability using the FreeStyle Libre flash monitoring system in pregnant women with gestational diabetes mellitus / **Fatima Ushanova, Tatyana Demidova, Mariyam Izmailova** // Endocrine Abstracts. – V.73.: 23rd European Congress of Endocrinology. – 2021. - AEP610.

11. **Fatima Ushanova.** Glycemic variability in pregnant women with gestational diabetes mellitus / **Fatima Ushanova, Tatyana Demidova, Mariyam Izmailova** // Endocrine Abstracts. - V.81.: 24th European Congress of Endocrinology. – 2022. - EP265.

12. **Fatima Ushanova.** Features of the course and outcome of pregnancy in gestational diabetes mellitus in real clinical practice / **Fatima Ushanova, Tatyana Demidova** // Endocrine Abstracts. - V.81.: 24th European Congress of Endocrinology. – 2022. - EP324.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НОМА - homeostasis model assessment

J- индекс - индикатор качества контроля гликемии

LBGI – индекс риска гипогликемий

LI - индекс лабильности гликемии

MAGE – средняя амплитуда колебаний глюкозы

MAG – отражает скорость изменения уровня глюкозы

АГП – амбулаторный гликемический профиль

ГПП-1- глюкагоноподобный пептид-1

ГСД – гестационный сахарный диабет

ИМТ - индекс массы тела

ИР - инсулинорезистентность

КС – кесарево сечение

НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы

ПГТТ - пероральный глюкозо-толерантный тест

ПЖЖ - поджелудочной железы

ПИОВ - преждевременное излитие околоплодных вод

ПР – преждевременные роды

РДС - респираторный дистресс-синдром

СД – сахарный диабет

ТТГ - тиреотропный гормона

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЮВАО - Юго-Восточный административный округ