

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.  
ПИРОГОВА" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Ушанова Фатима Омариевна

РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ  
ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

14.01.02 – Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Демидова Татьяна Юльевна

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Эпидемиология и критерии определения ГСД .....	12
1.2. Факторы риска развития ГСД.....	17
1.3 Ранние и отсроченные риски гипергликемии при ГСД.....	19
1.4 Патофизиология ГСД.....	24
1.5 Дисфункция инкретиновой оси при ГСД .....	27
1.6 Взаимосвязь дисфункции щитовидной железы и ГСД.....	30
1.7 Гликемическая вариабельность при ГСД.....	34
1.7 Резюме.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Дизайн исследования.....	39
2.2 Методы исследования.....	44
2.3 Статистическая обработка.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
3.1. Ретроспективный анализ данных.....	48
3.1.1 Общая характеристика беременных с ГСД.....	49
3.1.2 Роль наиболее часто встречающихся факторов риска в развитии осложнений ГСД.....	54
3.1.3 Особенности лечения ГСД.....	56
3.1.4 Особенности течения беременности и родов при ГСД	58
3.1.5 Перинатальные исходы при ГСД.....	64
3.1.6 Особенности течения и исходов беременности при ГСД в зависимости от срока манифестации ГСД.....	68
3.1.7 Особенности течения и исходов беременности при ГСД в зависимости от уровня гликемии.....	74
Резюме ретроспективной части исследования.....	76
3.2 Проспективный этап исследования.....	78

3.2.1 Общая характеристика группы проспективного наблюдения.....	78
3.2.2 Коморбидность и факторы риска развития ГСД.....	80
3.3 Патофизиологические аспекты развития ГСД.....	82
3.3.1 Функциональное состояния $\alpha$ - и $\beta$ -клеток ПЖЖ и L-клеток кишечника у беременных женщин с ГСД.....	82
3.3.2 Динамика секреции гормонов энтеропанкреатической оси на фоне пищевой нагрузки.....	85
3.3.3 Особенности функционального состояния $\alpha$ - и $\beta$ -клеток ПЖЖ и L-клеток тонкого кишечника в зависимости от срока манифестации ГСД.....	87
3.3.4 Особенности функциональных возможностей $\alpha$ - и $\beta$ -клеток ПЖЖ и L-клеток тонкого кишечника в зависимости от выраженности гипергликемии....	94
3.3.5 Взаимосвязь уровня гормонов энтероинсулярной оси и параметров углеводного обмена.....	97
3.3.6 Инсулинорезистентность у беременных женщин с ГСД.....	101
3.3.7 Тиреоидный статус беременных женщин с ГСД.....	104
3.4 Особенности течения и ведения ГСД в анализируемой группе.....	106
3.4.1 Flash-мониторинг при ГСД.....	106
3.4.2 Вариабельность гликемии при ГСД.....	114
3.4.3 Подходы к лечению ГСД.....	118
3.4.4 Особенности течения и исходы беременности у женщин с ГСД группы проспективного наблюдения.....	119
3.4.5 Перинатальные исходы ГСД в группе проспективного наблюдения	121
3.4.6 Особенности углеводного обмена в послеродовом периоде у женщин, перенесших ГСД.....	122
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	123
4.1 Обсуждение результатов ретроспективного анализа.....	123
4.2. Обсуждение проспективной части исследования.....	132
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	139
ВЫВОДЫ.....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	147

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Гестационный сахарный диабет (ГСД) на сегодняшний день является самым частым видом нарушения обмена веществ у беременных, последствия которого являются значимыми для врачей различных специальностей. По данным Атласа Международной диабетической федерации (IDF) за 2021 год, более 21 миллионов детей родилось от матерей с различными формами нарушений углеводного обмена, основную часть которых, - 80,3%, составил ГСД. [1] Выявляемость этого заболевания среди беременных женщин в последние годы неуклонно увеличивается. Стремительный рост числа больных ГСД, с одной стороны, связан с увеличением влияния таких факторов риска, как материнский возраст, избыточный вес, малоподвижный образ жизни женщин, а с другой стороны, с внедрением в практику новых критериев его определения. При этом данные о распространенности ГСД в разных странах отличаются в зависимости от используемых критериев и методов скрининга, так как на сегодняшний день между профессиональными международными сообществами все еще сохраняются разногласия в отношении подходов к диагностике данного заболевания. В некоторых странах распространенность ГСД достигает 17,8–41,9 % (при использовании критериев Международной Ассоциации групп изучения диабета и беременности (IADPSG)). [2]. В России в 2020 году заболеваемость женщин сахарным диабетом (СД), осложнившим течение родов и послеродового периода, составила 86,2 (на 1 000 родов) [3]. К сожалению, все еще недостаточно исследованным на сегодняшний день является вопрос распространенности ГСД и его последствий в нашей стране. По данным некоторых отечественных авторов, частота развития данного состояния варьирует в широких пределах – от 1 до 14%, составляя, в среднем, около 7%. [4]

Несмотря на современные достижения диабетологии и акушерства, гипергликемия во время беременности ассоциирована с различными ранними и отсроченными осложнениями как у женщин, перенесших данное заболевание, так и у их потомства. [5] Метаболические нарушения при ГСД могут играть роль в развитии невынашивания беременности, преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии, многоводия, материнского травматизма при родах крупным плодом, увеличении частоты кесарева сечения и других осложнений. Кроме того, несмотря на молодой возраст, женщины, перенесшие ГСД, входят в группу высокого кардиометаболического риска, с повышенной вероятностью развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в будущем. [6-9] К перинатальным

осложнениям некомпенсированного ГСД относится, в первую очередь, диабетическая фетопатия, частота которой колеблется от 49 до 60%, респираторный дистресс-синдром (РДС), полицитемия и гипербилирубинемия, неонатальная гипогликемия и другие.

Известно, что основными предрасполагающими к развитию ГСД факторами являются инсулинорезистентность (ИР) и функциональная недостаточность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (ПЖЖ). При недостаточной для преодоления ИР секреции инсулина, связанной с разными патофизиологическими механизмами, развивается гипергликемия. При этом, несмотря на общепринятое представление о развитии ГСД преимущественно во второй половине беременности, обусловленное нарастанием ИР и относительной инсулиновой недостаточности, в реальной клинической практике отмечается тенденция к частому выявлению данного заболевания на ранних сроках беременности, в рамках 1-го этапа скрининга углеводных нарушений у беременных. 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. Наибольшей активностью среди инкретинов обладают глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-2) и глюкозозависимый инсулилотропный полипептид (ГИП), однако самым изученным в отношении патогенеза нарушений углеводного обмена в настоящее время является ГПП-1, который усиливает глюкозозависимую стимуляцию инсулина и подавляет секрецию глюкагона, а также обладает некоторыми внепанкреатическими эффектами [10]. Снижение инкретинового ответа потенциально может играть роль в недостаточной реактивности островковых клеток ПЖЖ. Однако на сегодняшний день работы, посвященные оценке состояния инкретиновой системы при ГСД и возможного вклада нарушения инкретинового ответа в развитие осложнений беременности и родов, малочисленны. В связи с этим, исследование роли инкретиновой оси, как одной из причин развития нарушений углеводного обмена у беременных, позволит расширить существующее представление о механизмах нарушений углеводного обмена при беременности, в том числе на ранних сроках гестации, а также рассмотреть возможность внедрения новых инструментов для определения групп высокого риска ГСД и его осложнений.

Таким образом, ГСД является важной медико-социальной проблемой, так как в значительной степени увеличивает риск возникновения акушерских и метаболических осложнений, неблагоприятно влияет на внутриутробное состояние плода, а также на здоровье женщины и ее потомства в последующем. Проведение дополнительных исследований, оценивающих эпидемиологическую характеристику ГСД, структуру факторов риска, клиничко-анамнестические особенности данного заболевания, а также углубленное изучение патогенетических механизмов его развития является целесообразным для расширения понимания реальных масштабов проблемы в нашем регионе и расширения возможностей управления.

### **Степень разработанности темы исследования**

С внедрением новых подходов к скринингу ГСД множество международных работ в последнее время посвящено изучению эпидемиологических данных и факторов риска развития осложнений при ГСД. Последние крупные исследования демонстрируют значимое повышение выявляемости ГСД в популяции беременных женщин, связанное с внедрением данных критериев диагностики в клиническую практику [11]. При этом в некоторых работах, в том числе, в анализе Hillier T.A. и соавторов (2021) демонстрируются противоречивые данные целесообразности использования минимально отклоняющихся значений гликемии для диагностики ГСД в отношении развития гестационных осложнений [12]. Крупных отечественных работ по анализу эпидемиологической картины ГСД на данный момент не проводилось. Проведены небольшие ретроспективные и проспективные работы, посвященные оценке распространенности и особенностей течения беременности при ГСД в отдельных регионах [13-15], по результатам которых частота развития данного заболевания варьирует от 4 до 9,2% в разных областях. Некоторые работы посвящены оценке патофизиологических механизмов развития ГСД на ранних сроках беременности, в том числе оценке роли нарушения инкретинового ответа в развитии инсулиновой недостаточности. По данным Саприной и соавт. (2016), была отмечена выраженная гиперглюкагонемия при ГСД [16], однако в данном исследовании не проводилась динамическая оценка основных инкретинов в ходе нагрузочной пробы, оценивался лишь базальный уровень большинства показателей, что не может в полной мере отражать функциональный статус инкретинового ответа у исследуемых. Больше количество данных по оценке инкретинового статуса и его роли в развитии ГСД и его осложнений опубликовано зарубежными исследователями [17-20], в большинстве которых обращает на себя внимание нарушение секреции ГПП-1 в ответ на углеводную нагрузку.

В отношении вопроса эффективного управления заболеванием, в последнее время все большую востребованность приобретают различные устройства для мониторинга гликемии, в том числе непрерывного, позволяющие оценить суточные колебания, вариабельность глюкозы, основные закономерности и тенденции изменения гликемии. Однако, возможности использования инструментов мониторинга и оценка вариабельности, а также амбулаторного гликемического профиля при ГСД анализировались лишь в немногочисленных работах, при этом они характеризовались относительно небольшой выборкой исследуемой группы и противоречивыми результатами [21-24]. Таким образом, из анализа литературных данных следует, что нуждается в дальнейшей разработке тема распространенности ГСД и особенностей его течения в нашей стране с выделением факторов риска более тяжелого течения заболевания, определение значимости непрерывного мониторинга гликемии, а также изучение состояния  $\alpha$ - и  $\beta$ - клеток ПЖЖ, L-клеток кишечника при ГСД на разных сроках его манифестации, что позволит расширить имеющееся на сегодняшний день представление об управлении этим заболеванием и его осложнениями.

### **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 работы**

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. Демикова (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.).

### **Личное участие 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 7 печатных работ в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 2 из них - в научных изданиях, входящих в международную реферативную базу данных SCOPUS.

### **Структура и объем работы**

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

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология и критерии определения ГСД

В последние годы ГСД занимает лидирующие позиции в структуре эндокринных проблем у беременных женщин. Согласно данным литературы, заболеваемость ГСД во всех странах за последние 20 лет увеличилась с 2–4 до 7–22% [11]. По данным атласа Международной диабетической федерации за 2021 год [1], 1 из 6 новорожденных детей родился от матери с ГСД. Всего было зарегистрировано 21,1 миллиона (16,7%) случаев рождения детей от матерей с нарушениями углеводного обмена. Однако точные показатели распространенности ГСД в общей популяции не установлены и колеблются в пределах от 1 до 30%. Данные отличаются в разных странах в зависимости от используемых подходов к определению гестационных нарушений углеводного обмена. Сохраняются разногласия в отношении универсального или избирательного подхода при скрининге, количества проводимых этапов диагностики и критериев определения данного заболевания [25,26]. Для большинства международных диабетологических и акушерских сообществ основой для принятия решения о необходимости активного выявления ГСД и определения критериев его диагностики стало фундаментальное исследование НАРО [27] (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – Гипергликемия и Неблагоприятные Исходы беременности) с участием 23 316 беременных (2000–2006 гг.). Крупномасштабное многоцентровое исследование НАРО продемонстрировало, что риск неблагоприятных исходов для матери и ее потомства увеличивается в зависимости от уровня гликемии на сроке 24–28 недель беременности, даже в пределах, ранее считавшихся нормальными для беременности. При этом для большинства осложнений не было порога риска. Эти результаты привели к тщательному пересмотру диагностических критериев ГСД. Опираясь на результаты исследования НАРО и других опубликованных исследований, после обширного консенсусного процесса, в 2010 г. Международная Ассоциация групп изучения диабета и беременности (IADPSG) опубликовала новые рекомендации по выявлению и классификации гипергликемии во время беременности [28]. В качестве диагностического критерия были предложены усредненные показатели уровня глюкозы через 1 и 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), при которых риск развития осложнений (вес новорожденного, процент жировой ткани у новорожденного, концентрация С-пептида в пуповинной крови выше 90-го перцентиля) достигал высоких значений (ОР 1,75 и более).

Согласно консенсусу IADPSG всем женщинам, не имеющим в анамнезе СД, рекомендован одноэтапный скрининг нарушений углеводного обмена на сроке 24-28 недель гестации, заключающийся в проведении ПГТТ с 75 г глюкозы. Аналогичный подход к скринингу нарушений углеводного обмена среди беременных женщин был поддержан многими крупными профессиональными сообществами. В 2013 году Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) и Американской Диабетической Ассоциацией также были пересмотрены и приняты новые критерии диагностики ГСД, основанные на результатах исследования HAPO и предписывающие универсальный скрининг всех беременных женщин на предмет нарушений углеводного обмена. [29] В 2012 году на основании согласованного мнения экспертов Российской ассоциации эндокринологов и Российской ассоциации акушеров-гинекологов в нашей стране был принят национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [30], согласно которому рекомендован универсальный скрининг всех беременных женщин, не страдающих СД, включающий два этапа. Пороговые значения для диагностики ГСД представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД

<b>Глюкоза венозной плазмы</b>	<b>Значения, ммоль/л</b>
<i>ГСД, при первичном обращении в перинатальный центр</i>	
Натощак	$\geq 5,1$ , но $< 7,0$
<i>ГСД, пероральный тест толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы</i>	
Через 1 час	$\geq 10,0$
Через 2 часа	$\geq 8,5$ , но $< 11,1$

В то же время, есть ряд стран, в которых все еще применяется селективный скрининг ГСД, основанный на факторах риска у женщины или предварительном тестировании. Так, согласно рекомендациям Американского Колледжа Акушеров и Гинекологов (ACOG) по результатам 50 г предварительного теста определяют показания к ПГТТ с 100 г глюкозы [31]. Общество акушеров-гинекологов Канады [32] и Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании [5], Национальный колледж гинекологов и акушеров Франции и сообщества некоторых других европейских стран также предлагают избирательный отбор, основанный на анамнезе женщин, факторах риска и/или предварительном ПГТТ с 50 г глюкозы. В таблице 2 представлены подходы к диагностике ГСД в разных странах.

**Таблица 2.** Современные подходы к диагностике ГСД (по данным международных профессиональных сообществ и организаций)

Проф. сообщество / организация (год)	Скрининговый метод	ПГТТ / количество глюкозы	Глюкоза натощак, ммоль/л	Гликемия через 1 ч, ммоль/л	Гликемия через 2 ч, ммоль/л	Гликемия через 3 ч, ммоль/л	Количество отклоняющихся значений для диагноза
WHO (2013) [29] EBCOG [33]	Универсальный	75 г	5,1–6,9	$\geq 10,0$	8,5–11,0	–	1
ACOG (2018) [31]	Универсальный 50 г-тест	100 г	$\geq 5,3$	$\geq 10,0$	$\geq 8,6$	$\geq 7,8$	2
FIGO (2015) [34]	Универсальный	75 г	$\geq 5,1$	$\geq 10,0$	$\geq 8,5$	–	1
IADPSG (2010) /IDF	Универсальный	75 г	$\geq 5,1$	$\geq 10,0$	$\geq 8,5$	–	1
ADA (2013) [35]	Универсальный	75 г	$\geq 5,1$	$\geq 10,0$	$\geq 8,5$	–	1
ADA (2022) [36]	Универсальный или селективный	75 г или 50/100 г	$\geq 5,1$ или $\geq 5,3$	$\geq 10,0$	$\geq 8,5$ или $\geq 8,6$	$\geq 7,8$	1 или 2
UK (NICE) [5] (RCOG) (2015)	Селективный, 75 г-тест	75 г	$\geq 5,6$	–	$\geq 7,8$	–	1
ADIPS (2014) [37] RANZCOG 2017	Универсальный	75 г	$\geq 5,1$	$\geq 10,0$	$\geq 8,5$	–	1

SFD/CNGOF [38] (2010)	Селектив- ный (факторы риска)	75 г	$\geq 5,3$	–	$\geq 7,8$	–	1
USPSTF [39] (2014)	Универсал- ный, 50 г- тест	100 г / 75 г	$\geq 5,3$	$\geq 10,0$	$\geq 8,6$	$\geq 7,8$	2
CDA (2018) [40]	Универсал- ный, 50 г- тест	75 г	$\geq 5,3$	$\geq 10,6$	$\geq 9,0$	–	1
Endocrine society (2013) [41]	Универсал- ный	75 г	5,1 – 6,9	$\geq 10,0$	8,5–11,0		2

**Примечание:** **USPSTF** - U.S. Preventive Services Task Force; **CDA** - Canadian Diabetes Association; **ADIPS** - Australasian Diabetes in Pregnancy Society; **RANZCOG** - Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **RCOG** - Royal College of Obstetricians and Gynecologists; **ADA** - American Diabetes Association; **FIGO** - The International Federation of Gynecology and Obstetrics; **ACOG** - American College of Obstetricians and Gynecologists; **EBCOG** - The European Board and College of Obstetrics and Gynecology.

Более того, в последние годы в результате накопления новых наблюдений некоторые профессиональные сообщества, ранее предлагавшие «одноэтапный» универсальный скрининг ГСД, пересматривают подходы к выявлению нарушений углеводного обмена у беременных. Так, согласно последнему стандарту ADA [36], для диагностики ГСД можно использовать одну из двух возможных стратегий. Согласно первой стратегии рекомендован «одноэтапный» скрининг с использованием ПГТТ с 75 г глюкозы, в соответствии с рекомендациями IADPSG, а вторая стратегия предлагает вернуться к более старому «двухэтапному» подходу, основанному на ПГТТ с использованием 50 г глюкозы (не натощак), за которым следует ПГТТ с 100 г глюкозы в случае выявления дисгликемии на 1-м этапе. Последний подход основан на интерпретации Carpenter и Coustan [42] старых критериев О’Салливана [43]. Основными предпосылками к пересмотру и дискуссии по поводу диагностической концепции послужили полученные новые данные наблюдений. Установлено увеличение распространенности ГСД за последние годы в 1,03–3,78 раза

после внедрения критериев IADPSG по сравнению с предшествующими подходами. [11] Теоретически, так как женщины с ГСД по критериям IADPSG имеют более неблагоприятные исходы беременности, чем женщины с нормальной толерантностью к глюкозе, управление заболеванием может быть экономически эффективным. Однако, результаты некоторых работ стали основанием для появления спорных вопросов в отношении экономической и медицинской целесообразности повышенной выявляемости ГСД. Появились новые данные об относительно низких рисках развития неблагоприятных исходов при столь незначимом отклонении гликемии и использовании строгих критериев определения женщин в группу медицинского наблюдения при ГСД.

В работе Hillier T. A. и соавторов [12], в исследовании которых в сумме приняло участие более 23 тысяч женщин, проведен сравнительный анализ перинатальных исходов при применении «одноэтапного» или «двухэтапного» скрининга ГСД. ГСД был диагностирован у 16,5% женщин, которым был назначен одноэтапный подход, и у 8,5% женщин, которым был назначен двухэтапный подход (нескорректированный ОР 1,94; 97,5% ДИ 1,79–2,11). При анализе частоты первичных исходов получено: крупные для гестационного возраста дети — 8,9% и 9,2%, соответственно (ОР 0,95; 97,5% ДИ 0,87–1,05); перинатальный комбинированный исход — 3,1% и 3,0% (ОР 1,04; 97,5% ДИ 0,88–1,23); гестационная гипертензия или преэклампсия, 13,6% и 13,5% (ОР 1,00; 97,5% ДИ 0,93–1,08); первичное кесарево сечение, 24,0% и 24,6% (ОР 0,98, 97,5% ДИ 0,93–1,02). На основании полученных данных был сделан вывод о том, что несмотря на большую частоту выявления ГСД при «одноэтапном» подходе по сравнению с «двухэтапным», существенных межгрупповых различий в рисках первичных исходов, связанных с перинатальными и материнскими осложнениями, не было.

Отличия в используемых критериях определения заболевания не могут не приводить к расхождениям в эпидемиологических данных. По результатам некоторых исследований, в США распространенность ГСД составляет от 1,1% до 25,5%, в Европе - 3,8-7,8%, в азиатских странах показатели - от 5,1-11,5% [36, 44, 45]. Наиболее высокие показатели наблюдаются в странах Ближнего Востока [46]: Объединенные Арабские Эмираты (20,6%), Катар (16,3%), Бахрейн (13,5%) и Саудовская Аравия (12,5%). Некоторые развитые страны, такие как Канада (17,8%) Франция (12,1%), также имеют достаточно высокий уровень распространенности гестационных нарушений углеводного обмена. Кроме того, частота развития ГСД повышена в Средней Азии, Восточной и некоторых странах Северной Африки, составляя, в среднем, 15,2%, сопоставимые цифры получены в Юго-Восточной Азии (15,0%), в Южной и Центральной Америке (11,2%), а также южных странах Африки

(10,8%). Самая низкая распространенность ГСД и в то же время наиболее широкий разброс в показателях наблюдается в Европе (6,1%) [47]. Малоизученным остается вопрос распространённости ГСД в Российской популяции. В литературе представлены результаты некоторых локальных отечественных эпидемиологических исследований. Так, по данным Древалю А.В. и соавт. (2016) [13] распространенность ГСД в одном из районов Московской области с населением более 118 тысяч людей составила 9,2%, причем преобладающая часть случаев была диагностирована по гипергликемии натощак. Согласно более ранним материалам (Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. и соавторы, 2012 г.), распространенность ГСД в г. Клин Московской области составила 4% от общего числа обследованных. А по данным ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества», в Свердловской области в 2013 г. распространенность ГСД составила 4,17% [14]. Опубликованные данные о заболеваемости в Ярославской области по итогам внедрения федерального протокола по скринингу ГСД свидетельствуют о том, что частота выявления ГСД увеличилась в 2,9 раза (с 1,2 до 3,5 %) [15]. Таким образом, можно сделать вывод, что данные о распространенности гестационного диабета в нашей стране все еще достаточно скудны, однако очевидна тенденция неуклонного роста заболеваемости ГСД в большинстве регионов. В связи с этим целесообразно проведение дополнительных работ, оценивающих реальную эпидемиологическую картину в различных районах страны для более широкого понимания масштаба и клинической значимости проблемы.

## 1.2. Факторы риска развития ГСД

ГСД является промежуточным заболеванием, характеризующимся гипергликемией, выходящей за пределы нормы, но недостаточной для диагностики манифестного СД. К основным факторам риска развития ГСД традиционно относят:

- Возраст старше 30 лет
- Избыточную массу тела/ожирение
- СД 2 типа у близких родственников
- ГСД в анамнезе
- Нарушенную толерантность к глюкозе в анамнезе
- Многоводие и/или крупный плод в анамнезе
- Рождение ребенка с массой тела более 4000г или мертворождение в анамнезе

- Чрезмерную прибавку массы тела во время данной беременности
- Артериальную гипертензию
- Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)
- Паритет беременности (количество беременностей в анамнезе со сроком более 20 недель гестации)
- Многоплодную беременность
- Малоподвижный образ жизни до и во время беременности

Прегестационное ожирение – один из ключевых и самых распространенных факторов риска развития ГСД, связанный с уменьшением числа рецепторов к инсулину на поверхности клеток и снижением его эффектов. У женщин с исходной избыточной массой тела действие плацентарных гормонов может привести к усилению уже имеющейся ИР, в результате чего риск развития нарушений углеводного обмена увеличивается в 2-6,5 раза, а при ожирении эти показатели еще выше, - до 17%. При прогрессировании беременности и развитии ГСД чувствительность к инсулину снижается еще больше. Схожие данные имеются о влиянии избыточной гестационной прибавки массы тела на усугубление ИР и развитие ГСД. В то же время, снижение чувствительности к инсулину может наблюдаться и у женщин с нормальной или пониженной массой тела [48]. А в отношении отдаленных последствий известно, что избыточная масса тела и отсутствие снижения веса в послеродовом периоде являются значимыми факторами риска трансформации ГСД в СД 2 типа.

Наряду с имеющимися традиционными представлениями о факторах риска развития ГСД, в литературе представлены сведения, указывающие на возможный вклад в развитие данной патологии экологических, нутритивных и психосоциальных факторов. К примеру, ранее было установлено, что повышенное воздействие стойких органических загрязнителей, представляющих собой группу липофильных химических веществ, устойчивых к разложению в окружающей среде и способных к биоаккумуляции в пищевой цепи, широко использовавшихся на протяжении большей части 20-го века, ассоциировано с различными метаболическими и эндокринными нарушениями. Воздействие факторов окружающей среды и неправильного питания может быть опосредовано эпигенетическими изменениями [49], такими как метилирование ДНК, химические модификации гистонов (метилирование, ацетилирование и т.д.) некодирующие молекулы РНК (микроРНК) и др. Несмотря на то, что в настоящее время применение высоко токсичных веществ значительно ограничено, вероятно, все еще имеет место влияние на эпигенетические изменения накопленных в предыдущие годы токсичных химических продуктов. В

подтверждение в исследовании Rahman ML и соавторов [50] избыточное воздействие таких органических загрязнителей, как полихлорированные бифенилы (ПХБ) и некоторые пер- и полифторалкильные вещества (ПФАВ) и полибромированные дифенилэфиры (ПБДЭ), было положительно связано с увеличением риска ГСД.

Еще одним предметом обсуждения в последние годы является вероятность влияния тревожных расстройств и депрессии у женщин на риск развития ГСД. В работе Hinkle S. [51] депрессия в первом и втором триместре была проспективно связана с увеличением риска ГСД. Сопасаующиеся данные были получены и в исследовании Tang Y и соавторов [52]. К тому же, в этих работах была продемонстрирована положительная ассоциация ГСД с развитием послеродовых депрессивных расстройств.

Таким образом, вклад тех или иных факторов риска развития гестационных углеводных нарушений все еще остается предметом изучения как в реальной клинической практике, так и в исследовательских работах. Принимая во внимание патогенетическую схожесть ГСД с СД 2 типа, большинство факторов согласуется, однако с течением времени и накоплением новых данных появляются дополнительные вопросы значимости уже привычных для нас или принципиально новых параметров, воздействующих на женщину до или в период беременности.

### 1.3 Ранние и отсроченные риски гипергликемии при беременности

Известно, что гипергликемия во время беременности ассоциирована с различными ранними и отсроченными осложнениями для женщин, а также для их потомства [5]. Фундаментальными исследованиями, продемонстрировавшими вклад даже такого мягкого, как при ГСД, повышения гликемии в развитие различных ранних и отсроченных неблагоприятных последствий, были НАРО [27] и последующий post hoc анализ НАРО Follow-up Study [53] (таблица 3).

**Таблица 3.** Неблагоприятные исходы беременности при ГСД по результатам исследований НАРО и НАРО-FUS.

Исходы	ГСД (%)	без ГСД (%)	Статистическая значимость
<b>Перинатальные исходы</b>			

Преэклампсия	9,1	4,5	p <0,001
Преждевременные роды (<37 недель)	9,4	6,4	p <0,001
Кесарево сечение	24,4	16,8	p <0,001
Дистоция плеча или родовой травматизм	1,8	1,3	p <0,01
Масса плода более 90-го перцентиля	16,2	8,3	p <0,001
Увеличение жировой массы плода более 90-го перцентиля	16,6	8,5	p <0,001
С-пептид пуповинной крови более 90-го перцентиля	17,5	6,7	p <0,001
Неонатальная гипогликемия	2,7	1,9	p <0,001
Необходимость в интенсивной терапии новорожденного	9,1	7,8	p <0,01
<b>Отдаленные исходы</b>			
СД у матери	10,7	1,6	p <0,001
Предиабет у матери	41,5	18,4	p <0,001
Избыточная масса тела или ожирение у потомства	39,5	28,6	p <0,001
Ожирение у потомства	19,1	9,9	p <0,001
Нарушенная гликемия натощак у потомства	9,2	7,4	статистически незначимо
Нарушение толерантности у потомства	10,6	5,0	p <0,001

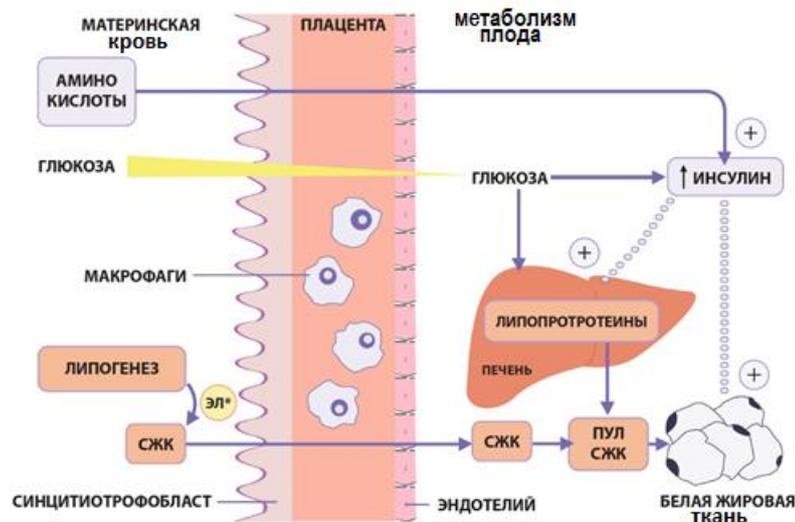
СД у потомства	0,3	0,2	статистически незначимо
----------------	-----	-----	----------------------------

Метаболические сдвиги в организме при ГСД отрицательно влияют на течение беременности и родов, характеризующееся большим числом акушерских осложнений: невынашиванием беременности, преэклампсией, гестационной артериальной гипертензией, многоводием, материнским травматизмом при родах крупным плодом, увеличением частоты кесарева сечения и т.д. Угроза прерывания беременности и преждевременных родов встречается в 30-50% случаев, причем установлена связь между невынашиванием беременности и выраженностью материнской гипергликемии. В развитии многоводия основную роль играет полиурия плода, реакция водной оболочки плода в ответ на повышенное содержание глюкозы в околоплодных водах, так как она проходит через плацентарный барьер. Многоводие у беременных с нарушениями углеводного обмена также связывают с нарушением глотательных движений у плода в условиях хронической гипоксии. Гестоз и гестационная АГ при ГСД связаны с гиперинсулинемией, повышающей активность симпатoadреналовой системы, приводящей к увеличению реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах почек, к повышению чувствительности сосудов к вазоконстрикторам. А основными показаниями к родоразрешению путем кесарева сечения у беременных с ГСД обычно являются крупные размеры плода, цефалопельвическая диспропорция, слабость родовой деятельности, дистоция плечиков и острая гипоксия плода.

В послеродовом периоде, в течение первых суток после родоразрешения и отделения плаценты происходит стремительное повышение чувствительности тканей к инсулину, превышающее на 120% таковую в поздние сроки беременности [6]. Однако, в долгосрочной перспективе женщины, перенесшие ГСД, входят в группу высокого риска по развитию кардиометаболических осложнений, в первую очередь СД 2 типа и ССЗ [6-9]. По данным крупного канадского исследования, СД 2 типа развивался в течение 9 месяцев после родов у 4% женщин, перенесших ГСД, и у 19%— в течение 9 лет после родов. Через 2 года после родов, в среднем, у каждой 7-й женщины с ГСД в анамнезе верифицируется СД 2 типа, у каждой 15-й женщины – СД 1 типа. [53,54] Повышение ИМТ, ранний дебют ГСД во время беременности, более высокий уровень глюкозы на момент постановки диагноза, необходимость лечения инсулином при беременности и НТГ в послеродовом периоде по результатам ПГТТ являются одними из факторов риска последующих кардиометаболических расстройств у женщины с предшествующим ГСД [6, 9, 54]. Ряд

исследований, в которых проводилась сравнительная оценка чувствительности тканей к инсулину через год после родов у женщин, перенесших ГСД, и женщин без нарушений углеводного обмена в анамнезе, выявил некоторые механизмы и условия снижения резистентности к инсулину. Так, было получено, что снижение ИР было связано с потерей веса и увеличением экспрессии IR $\beta$  и IRS1 в скелетных мышцах (коэффициент регрессии 0,84,  $p < 0,007$ ). В то время как женщины с сохранившейся избыточной массой тела и отсутствием снижения веса после родов имели значимо более высокий риск развития СД 2 типа в последующем. По результатам проспективного исследования Berggren E. K. и соавторов также продемонстрировано, что у женщин с предшествующим ГСД без значительного изменения веса или состава тела в течение 1 года после родов оставалась повышенной концентрация ФНО- $\alpha$  и других воспалительных маркеров, а также индекса ИР, указывающих на сохранение хронического системного воспаления как одного из патофизиологических звеньев прогрессирования метаболических расстройств. Это подтверждает важность своевременного послеродового снижения массы тела с целью профилактики ожирения и последующего развития СД 2 типа. Прибавка в весе после родов у женщин с ГСД при увеличении паритета может увеличить риск СД 2 типа вследствие прогрессирующей ИР и дальнейшего ухудшения функции  $\beta$ -клеток. [55]

К перинатальным осложнениям неконтролируемого ГСД относится, в первую очередь, диабетическая фетопатия (ДФ), частота которой колеблется от 49 до 60%. Наиболее типичными признаками ДФ являются: макросомия (вес новорожденного более 90-го перцентиля по перцентильной шкале), пастозность мягких тканей, лунообразное лицо, короткая шея, гиперемия кожных покровов, петехиальные кровоизлияния, гипертрихоз, висцеромегалия. Начиная примерно с 12-й недели внутриутробного развития, начинает функционировать фетальная поджелудочная железа. Хроническая гипергликемия у женщины может привести к реактивной гипертрофии и гиперплазии  $\beta$ -клеток поджелудочной железы у ее плода с развитием в последующем гиперинсулинемии. Кроме того, способствовать развитию макросомии плода может не только избыток глюкозы матери, но также и некоторые аминокислоты, такие как аргинин, и повышенные концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в крови матери. Однако, лишь небольшая часть СЖК матери проходит через плаценту, а основной пул СЖК образуется в результате липогенеза de novo в печени плода. Фетальный инсулин стимулирует синтез триглицеридов и, таким образом, накопление белой жировой ткани у плода, особенно у мужского пола. [56] (рис.1)



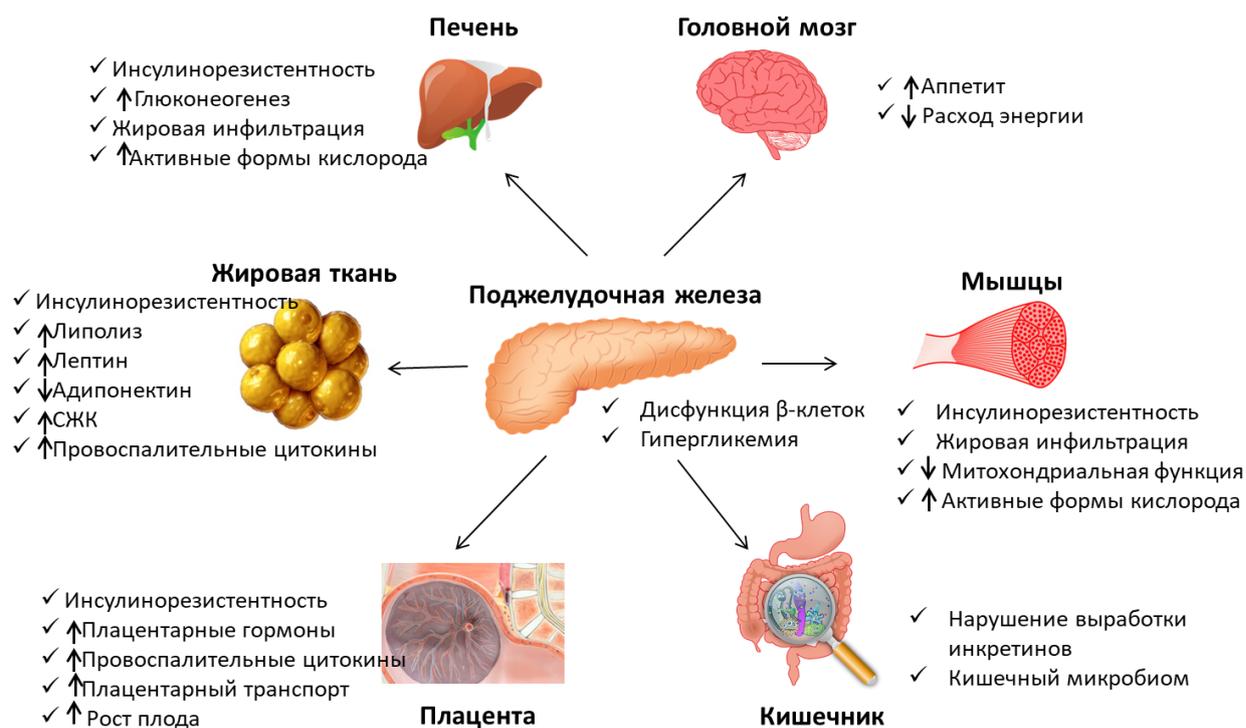
**Рисунок 1.** Патопфизиология фенотипических изменений плода при ГСД. Примечание: \*ЭЛ - Эндотелиальная липаза. *Адаптировано из [94].*

Анаболический эффект гиперинсулинемии может приводить к формированию макросомии плода и соответственно повышать риск родового травматизма. Крупные размеры плода и его диспропорциональное телосложение сопряжены с такими проблемами, как дистоция плечиков плода, перелом ключицы, паралич Эрба, травмы шейного отдела позвоночника, нарушение мозгового кровообращения травматического генеза и др. В раннем неонатальном периоде в некоторых случаях возможно развитие респираторного дистресс-синдрома плода в результате ингибирующего влияния гиперинсулинемии на созревание легочного сурфактанта и угнетение синтеза лецитина. В условиях гипоксии происходит повышение образования продуктов эритропоэтина с возможным развитием полицитемии и гипербилирубинемии. В последующем отделение плаценты после родов и резкое прекращение поступления глюкозы к плоду в условиях длительной фетальной гиперинсулинемии может привести к неонатальной гипогликемии. Метаболизм новорожденных с ДФ в раннем неонатальном периоде также может характеризоваться гипокальциемией и гипомагниемией. Чаще всего у детей с умеренно выраженной ДФ, не имеющих врожденных пороков развития (ВНР), к 2-3 месяцам происходит полный регресс ее признаков. ГСД также ассоциирован с долгосрочными метаболическими эффектами у потомства, потенциально опосредованными эпигенетическими механизмами, в том числе метилирование ДНК, модификации гистонов, белков, модифицирующих хроматин, и некодирующие РНК, играющие роль в регуляции экспрессии генов. Дети, рожденные от

матерей, у которых беременность была осложнена различными формами нарушений углеводного обмена, входят в группу риска развития ожирения и СД в будущем. Интересно, что большинство метилированных ДНК у потомства женщин с ГСД, по-видимому, смешаны и связаны с материнским ИМТ до беременности, а не изолированно с ГСД, что указывает на роль материнского ожирения в программировании эпигенетических признаков потомства [57-59]. Одно из наиболее масштабных исследований, NAPO Follow-up Study, посвященное изучению здоровья детей, рожденных у женщин с ГСД, выявило независимые ассоциации некомпенсированного ГСД с развитием ИР, нарушением толерантности к глюкозе и риском развития ожирения у детей в возрасте 11–14 лет [6]. Тем не менее, ожидаются более отдаленные долгосрочные результаты, так как наблюдательные исследования последствий ГСД все еще имеют относительно короткую продолжительность (4–10 лет).

#### **1.4 Патофизиология ГСД**

ГСД является многофакторным гетерогенным заболеванием, точные механизмы развития которого на сегодняшний день до конца не ясны. В последнее время ведутся различные фундаментальные исследования, направленные на более глубокое изучение патофизиологических аспектов ГСД. По мнению ряда авторов, беременность является для организма «естественным стрессом», так как физиологически в этот период создается много предпосылок для снижения чувствительности к инсулину (рис. 2).



**Рисунок 2.** Патофизиологические звенья патогенеза ГСД.

В связи с этим любая беременность представляет собой своеобразный тест для бета-клеток поджелудочной железы, который у женщин с имеющейся предрасположенностью к нарушениям углеводного обмена может провоцировать развитие ГСД. С самого начала гестации метаболизм женщины претерпевает изменения, направленные на сохранение беременности и нормальное развитие плода, характеризующиеся повышением уровня пролактина, эстрогена, прогестерона, а также увеличением синтеза кортизола в надпочечниках. Начиная с 14-16 недели основную гормональную активность, направленную на поддержание беременности, берет на себя плацента. Плацента в организме беременной женщины представляет собой дополнительный, ограниченный по продолжительности функционирования, эндокринный орган. Являясь связующим звеном между плодом и организмом матери, она секретирует в материнский кровоток белковые и стероидные гормоны: хорионический гонадотропин, обладающий биологическими свойствами лютеинизирующего гормона, плацентарный лактогенный гормон, сходный по ряду биологических свойств с пролактином и гормоном роста, эстрогены, прогестерон, кортикостероиды. Наряду с гормональной активностью, плацента играет роль основного посредника питательных веществ для плода: глюкозы, аминокислот, липидов, СЖК. Проникновение глюкозы через плацентарный барьер происходит путем ускоренной диффузии по градиенту концентрации. Скорость утилизации глюкозы развивающимся

плодом в 2-3 раза превышает таковую у взрослых людей. Феномен «ускоренного голодания» из-за быстрой утилизации глюкозы играет роль в физиологическом снижении показателей гликемии на 0,5–1,0 ммоль/л у женщин, начиная с ранних сроков беременности. В то же время, с увеличением срока гестации повышается активность синтеза и секреции большинства гормонов плаценты, достигая максимума к третьему триместру. Плацентарные гормоны обладают контринсулярным эффектом – снижают чувствительность периферических тканей и печени к эндогенному инсулину примерно на 50% к поздним срокам беременности [48]. В связи с этим, во второй половине беременности связывание инсулина с рецепторами и его подавляющее влияние на глюконеогенез снижаются. В дополнение к повышению уровня плацентарных гормонов, по мнению ряда авторов, в развитии ИР при беременности играет роль избыточное накопление жировой ткани. Жировая ткань выполняет функцию эндокринного органа, связанного с изменениями в продукции цитокинов и адипокинов, таких как интерлейкин 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), лептин и адипонектин, эффекты которых влияют на чувствительность к инсулину во время беременности [61].

Патологическая ИР может быть обусловлена генетическими нарушениями и дефектами белков, передающих сигналы инсулина, что приводит к неадекватной транслокации транспортеров глюкозы (GLUT4) через плазматическую мембрану. В работе Catalano P.M. подтверждено, что в генезе ИР при ГСД имеет значение нарушение экспрессии и/или фосфорилирования регуляторов передачи, включая субстрат инсулинового рецептора (IRS) -1, фосфатидилинозитол-3 киназу (PI3K) и GLUT4 [62]. Многие из этих молекулярных дефектов сохраняются в послеродовом периоде и играют роль в развитии последующих метаболических нарушений. Наряду с ИР, при увеличении массы жировой ткани повышается уровень лептина с развитием лептинорезистентности и гиперлептинемии [63]. Результаты некоторых исследований указывают на возможность использования ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  в качестве маркеров прогнозирования развития ГСД независимо от наличия ожирения [64-65]. Более того, беременность, при которой физиологические изменения иммунной системы направлены на предотвращение отторжения развивающегося плода, сама по себе является провоспалительным фактором с активацией системы гуморального иммунитета. Таким образом, состояние системного хронического воспаления с избыточной продукцией цитокинов ассоциировано с повышением ИР при беременности и способствует развитию ГСД.

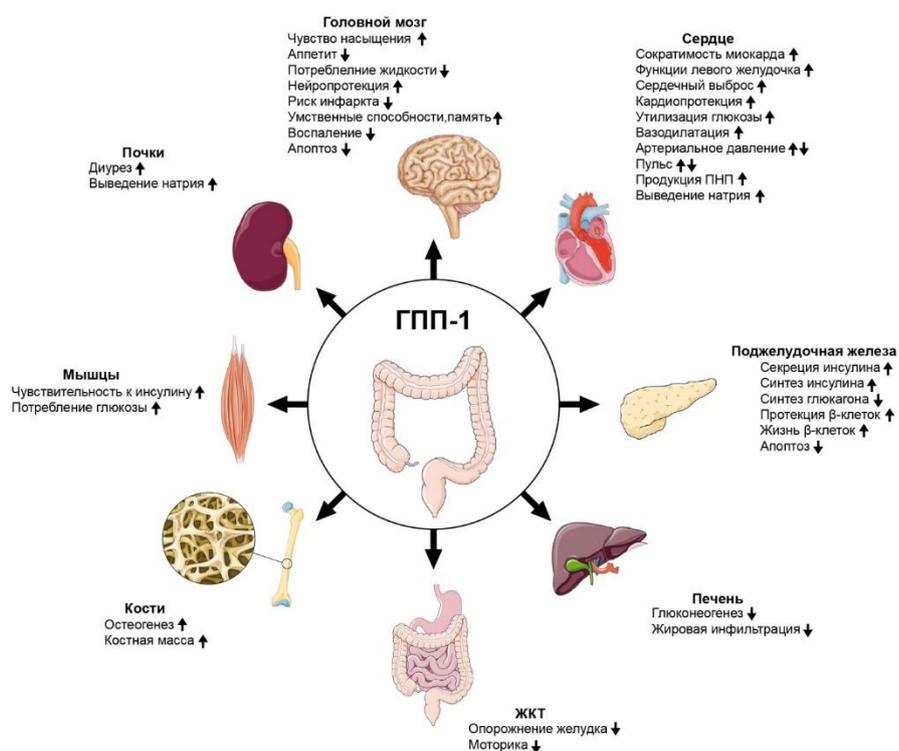
В ответ на прогрессирующую ИР для поддержания эугликемии происходит реципрокное повышение секреции и снижение клиренса инсулина [66, 67]. Отмечается

компенсаторное физиологическое увеличение (в среднем на 10–15%) массы  $\beta$ -клеток ПЖЖ. Однако у некоторых беременных ИР, сопровождающаяся повышенной потребностью в инсулине, превышает функциональный резерв  $\beta$ -клеток. Исследование соотношения «инсулиночувствительность/инсулиносекреция» у женщин с ГСД показало, что только у 20–30% из них  $\beta$ -клетки функционируют нормально. Это приводит к выявлению скрытых дефектов инсулинового аппарата, что, в конечном счете, проявляется развитием ГСД, на основании чего предполагают, что ведущую роль в его развитии играет именно снижение секреции инсулина. Среди возможных причин дисфункции  $\beta$ -клеток рассматривают дефекты инсулинового аппарата, нарушения в работе инкретиновой оси, генетические и эпигенетические факторы, приводящие к снижению синтеза и секреции инсулина и изменению чувствительности островковых клеток ПЖЖ к гликемии [68]. Результатом ИР и недостаточной секреции инсулина для ее преодоления являются повышение концентрации в плазме крови глюкозы, свободных жирных кислот, некоторых аминокислот и кетонов, которые также путем диффузии через плаценту попадают к плоду. При этом инсулин не проникает через плацентарный барьер, так как в плаценте происходит его усиленный распад. Между приёмами пищи ИР и относительная недостаточность инсулина обуславливают избыточный синтез глюкозы печенью, что служит главной причиной тошачковой гипергликемии у беременных. После еды ИР способствует снижению опосредованной инсулином утилизации глюкозы тканями, что приводит к чрезмерному повышению постпрандиальной гликемии. Таким образом, в механизм развития ГСД включены различные патогенетические звенья, прямо или косвенно влияющие на углеводный метаболизм.

### **1.5 Дисфункция инкретиновой оси при ГСД**

Предположение об общих механизмах развития ИР при СД 2 типа и ГСД стало предпосылкой к изучению принципиально новых патофизиологических аспектов гестационного нарушения углеводного обмена. Недостаточно ясный патогенез развития ГСД на ранних сроках беременности подтолкнул исследователей на поиск связи между нарушением инсулинпродуцирующей функции  $\beta$ -клеток ПЖЖ у беременных и изменением продукции инсулинотропных гормонов кишечника (инкретинов), наибольшей активностью среди которых обладают глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и гастроингибирующий

пептид (ГИП). [69] Инкретины вырабатываются в кишечнике в ответ на пероральное поступление глюкозы и стимулируют секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и подавляют секрецию глюкагона  $\alpha$ -клетками [70], а также обладают рядом других внепанкреатических эффектов. (рис.3)



**Рисунок 3.** Метаболические эффекты ГПП-1. *Адаптировано из [71].*

Однако, состояние инкретиновой системы при физиологической или осложненной нарушениями углеводного обмена беременности на сегодняшний день до конца не изучено. В литературе представлены противоречивые данные о влиянии инкретинов на развитие ГСД у женщин. Известно, что беременность — это состояние, связанное с физиологическим обратимым увеличением массы  $\beta$ -клеток ПЖЖ. Изучение роли инкретиновых пептидов в адаптации островков к беременности у мышей, лишенных функциональных рецепторов ГПП-1 и ГИП, в исследовании Moffett R. и соавторов выявило значительную роль ГПП-1 в индуцированном беременностью повышении массы  $\beta$ -клеток и инсулина, в то время как площадь  $\alpha$ -клеток и содержание глюкагона не изменялись. В то же время ГИП, продуцирующийся в К-клетках тонкого кишечника, не продемонстрировал влияния на физиологическое увеличение массы  $\beta$ -клеток [72] при беременности. Таким образом, недостаточный или неадекватный эффект ГПП-1 при беременности может играть роль в развитии дисфункции островков ПЖЖ. Результаты ряда исследований,

продемонстрировавших нарушение секреции ГПП-1, ГПП-2, глюкагона и ГИП у женщин с ГСД [73, 74], подтверждают данную теорию. В исследовании Mosavat M, и соавторов была подтверждена обратная связь между сниженным уровнем базальных ГПП-1 и ГИП и более высоким риском развития ГСД, беременные с низким уровнем ГИП и ГПП-1 были примерно в 6 и 7,6 раз, соответственно, более подвержены риску ГСД [75]. Известно, что нарушение инкретинового эффекта при углеводных нарушениях приводит к снижению функции  $\beta$ -клеток в ответ на пероральное введение глюкозы, в то время как при внутривенном введении глюкозы функция  $\beta$ -клеток остается неизменной. Сопасающиеся данные были получены в исследовании женщин с ГСД с оценкой секреции инсулина и инсулинотропных пептидов при внутривенном и пероральном введении глюкозы, что указывает на значимость в патофизиологии ГСД снижения инкретинового эффекта как такового, а не общего снижения функции  $\beta$ -клеток [76]. Результаты большинства работ демонстрируют, что нарушение секреции ГПП-1 при ГСД происходит в ранней фазе, в первые 30 минут после приема пищи, однако эти данные не всегда подтверждаются. Так, в указанном выше исследовании [76] было выявлено снижение общего ответа ГПП-1 в группе ГСД по сравнению с контрольной, и, в отличие от данных Færch et al [77] и Forbes et al [78], снижения раннего (0–30 мин) ответа обнаружено не было.

Rasini G. и соавторами была проведена оценка инкретинового ответа в послеродовом периоде у женщин, перенесших ГСД, путем сравнения секреции инсулина и С-пептида после перорального и внутривенного введения глюкозы [79]. Показано, что секреция инкретинов значительно различалась между группами здоровых женщин и женщин с сохранившимися после беременности, осложненной ГСД, нарушениями углеводного обмена. Необратимость нарушения инкретинового ответа может являться причиной прогрессирования углеводных нарушений и трансформации ГСД в СД 2 типа. В свою очередь, Kosinski et al. в своей работе выявили, что у женщин с ГСД и сниженным инкретиновым ответом в третьем триместре беременности, уровень ГПП-1 в послеродовом периоде имел тенденцию к восстановлению наряду с нормализацией углеводных нарушений через несколько месяцев после родов [80]. Несмотря на имеющиеся данные, потенциальная обратимость сниженного инкретинового эффекта после родоразрешения у женщин с ГСД в анамнезе и прогностическая значимость в отношении последующего развития СД 2 типа остается неясной на сегодняшний день и требует дальнейшего изучения.

Несмотря на то, что в развитии СД основной фокус внимания обычно направлен на оценку секреции инсулина, немаловажную роль в патофизиологии углеводных нарушений

играет и глюкагон. Известно, что у людей с СД 2 типа наблюдается повышенный уровень глюкагона натощак и снижение подавления глюкагона после приема углеводов [81]. По данным Саприной Т. В. и др. при беременности, осложненной ГСД, также фиксируется более высокая базальная и стимулированная глюкагонемия, наиболее ярко выраженная при раннем дебюте ГСД. [16] В то же время, в другом исследовании каких-либо изменений в уровне тощакового глюкагона выявлено не было, однако отмечена задержка в подавлении секреции глюкагона в ходе ОГТТ по сравнению со здоровыми женщинами. Эти данные согласуются с полученными ранее результатами исследования секреции глюкагона у пациентов с предиабетом, у которых также отмечался нормальный уровень базального глюкагона и отсроченная супрессия его в ходе ОГТТ. [77]. Немедленное подавление секреции глюкагона в альфа-клетках ПЖЖ при поступлении глюкозы у здоровых людей имеет важное значение в бигормональной регуляции гликемии [78]. Соответственно, персистирующая гиперглюкагонемия может играть роль в развитии как тощаковой, так и постпрандиальной гипергликемии у женщин с ГСД.

Таким образом, большинство исследовательских работ, оценивавших возможный вклад дисбаланса инкретинов в развитие ГСД, свидетельствуют о снижении общего инкретинового ответа у женщин с ГСД по сравнению с контрольной группой и нарушении секреции ГПП-1 преимущественно в ранней фазе, в течение первых 30 минут в ходе ОГТТ. Ухудшение реакции инкретинов и опосредованного ГПП-1 влияния на секрецию инсулина и глюкагона во время беременности может способствовать нарушению углеводного метаболизма и запуску долгосрочных механизмов прогрессирующей дисфункции  $\beta$ -клеток.

### **1.6. Взаимосвязь дисфункции щитовидной железы и ГСД**

Наряду с нарушениями углеводного обмена при беременности специалистам достаточно часто приходится сталкиваться с патологией щитовидной железы. Различные формы нарушения функции щитовидной железы часто встречаются в целом у женщин репродуктивного периода и, соответственно, нередко затрагивают и период беременности. Распространенность гипотиреоза среди беременных женщин составляет от 0,3% до 3%, а основной причиной его развития является хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ). При этом более 18% всех беременных женщин имеют положительный титр АТ-ТПО, АТ-ТГ независимо от тиреоидного статуса [82]. Патологический тиреотоксикоз встречается реже, у 0,2% беременных, наиболее часто обусловлен болезнью Грейвса. [83]

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в органогенезе, развитии и функционировании всех органов и систем. Как недостаток, так и избыток тиреоидных гормонов ассоциированы с патологическим течением беременности и родов. Дисфункция щитовидной железы может быть причиной множества осложнений, связанных с потомством и беременностью [82, 84]. В период гестации возрастает потребность в тиреоидных гормонах, так как в этот период щитовидная железа женщины является источником гормонов не только для матери, но и для развивающегося плода. Недостаточная перестройка активности щитовидной железы может привести к развитию гипотиреоза, в структуре которого чаще встречается субклиническая форма. Тяжелый гипотиреоз у беременной женщины связан с повышенным риском таких состояний, как антенатальная гибель плода, преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, невынашивание беременности и другие. Кроме того, снижение тиреоидных гормонов может быть причиной нарушения нейрокогнитивного развития плода, связанного с интеллектуальными нарушениями у ребёнка [82, 84].

Высокая частота нарушений углеводного обмена и нарушения функциональной активности щитовидной железы в период беременности обуславливает повышенный интерес специалистов и ученых к поиску возможной взаимосвязи указанных состояний [85-87]. Имеются данные, что гипотиреоз отрицательно влияет на метаболизм глюкозы, ухудшая чувствительность тканей к инсулину и снижая утилизацию глюкозы тканями. В то время как влияние тиреотоксикоза на углеводный метаболизм может быть опосредовано повышением абсорбции глюкозы в ЖКТ и усилением глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, а также гиперинсулинемией и ИР в ответ на гипергликемию. Триодтиронин действует непосредственно на печень через рецепторы TR $\beta$ , регулируя гены, участвующие в печеночном глюконеогенезе, метаболизме гликогена и передаче сигналов инсулина. Однако, учитывая более высокую распространенность сниженной функции щитовидной железы в группе беременных женщин, большинство исследований направлено на оценку взаимосвязи именно гипотиреоза и ГСД. (таблица 4)

**Таблица 4.** Исследования, оценивающие взаимосвязь гипотиреоза и ГСД у беременных

Авторы	Год	Страна	Подгруппы	Общее количество исследуемых	Случаи ГСД
Casey et al.	2007	США	Субклинический гипотиреоз	16,011	850

			Гипотироксинемия		
Cleary-Goldman et al.	2008	Великобритания	Субклинический гипотиреоз	10,021	301
			Гипотироксинемия		
Mannisto et al.	2010	Финляндия	Манифестный гипотиреоз	4708	61
			Субклинический гипотиреоз		
			Гипотироксинемия		
Sahu et al	2010	Индия	Клинический гипотиреоз	552	18
			Субклинический гипотиреоз		
Tudela et al	2012	США	Субклинический гипотиреоз	23,771	998
Mannisto et al	2013	США	Первичный гипотиреоз	21,6901	10,805
			Ятрогенный гипотиреоз		
Nelson et al	2014	США	Субклинический гипотиреоз	6645	417

Как было указано ранее, снижение тиреоидных гормонов при беременности и их эффектов может быть связано с усугублением уже имеющейся физиологической ИР, что может иметь значение в повышении риска развития ГСД у женщин [88, 89]. В подтверждение этому в метаанализе Li-Li Gong и соавторов, основанного более чем на 27 тысячах участниц, продемонстрировано, что манифестный гипотиреоз был ассоциирован с повышенным риском развития ГСД (ОШ 1,892, 95% ДИ 1,6792,132,  $p < 0,001$ ) [90]. Относительный риск развития ГСД также был повышен при субклиническом гипотиреозе (ОШ 1,558, 95% ДИ 1,292,877,  $p < 0,001$ ). В то же время не было обнаружено достоверной связи между изолированной гипотироксинемией и риском развития ГСД (ОШ 1,394, 95% ДИ 0,753-2,580,  $p = 0,291$ ).

Кроме оценки влияния недостаточности тиреоидных гормонов на развитие ГСД, в том числе в исходе аутоиммунного тиреоидита, в некоторых исследованиях проводилась оценка ассоциации носительства антител к структурам щитовидной железы с нарушениями углеводного обмена у беременных женщин. Аутоиммунное поражение щитовидной железы может быть ассоциировано с развитием ИР посредством активации системного воспаления. Повышение активности факторов воспаления приводит к снижению активности инсулиновой системы в периферических тканях, усиливает активность фосфатазы-1В, негативного регулятора этой системы, нарушает функционирование инсулярного аппарата панкреатических островков, что в совокупности приводит к ИР и, в дальнейшем, возможно, к ГСД. В крупном метаанализе Ying Yang и соавторов, в который вошли результаты 10 когортных исследований и 10 исследований случай-контроль, включавшие в общей сумме более 34 тысяч пациентов, были получены противоречивые данные. [91] Определение типов антител варьировалось в разных исследованиях. Так, в части исследований оценивали только носительство АТ-ТПО [92-94]. В других работах проводилась оценка как АТ-ТПО, так и АТ-ТГ [95-98], при этом положительным считался результат при носительстве одного из видов антител. В одной из работ также были представлены результаты по двум видам антител, АТ-ТПО и АТ-ТГ, однако результаты учитывались отдельно для каждого вида антител. [99] Несмотря на то, что в ряде работ была выявлена ассоциация между носительством антител к щитовидной железе и ГСД, обобщенный метаанализ исследований не продемонстрировал наличие явного влияния на риск развития ГСД по сравнению с контрольной группой. В метаанализах подгрупп также не было обнаружено значимой ассоциации между носительством антител к щитовидной железе и ГСД у беременных с эутиреозом, тогда как у женщин с дисфункцией щитовидной железы была выявлена значимая положительная ассоциация [92-98]. Bernadette Biondi и его соавторы [100] также выявили, что положительный титр антитиреоидных антител в первом триместре не имеет прогностической ценности для риска ГСД. При этом сочетание высокого уровня ТТГ в сыворотке с аутоантителами к щитовидной железе на ранних сроках беременности было связано с четырехкратным повышением риска ГСД (ОШ, 4,3; 95% ДИ, 2,1-8,9). Minghan Jia и соавторы [101] при изучении связи ГСД и субклинического гипотиреоза разделили пациентов на четыре группы в зависимости от триместра и функционального состояния щитовидной железы. Субклинический гипотиреоз независимо от срока гестации не имел явной связи с риском развития ГСД по сравнению с эутиреоидными женщинами. Однако, в отличие от данных большинства описанных выше исследований, было отмечено, что наличие антитиреоидных аутоантител на ранних сроках

беременности приводило к заметному увеличению риска развития ГСД (ОШ 4,44, 95% ДИ 2,96–6,65). В другом ретропроспективном исследовании 6031 беременных женщин в Китае было получено, что низкие уровни св. Т4 во время беременности были фактором риска ГСД и преэклампсии. И наоборот, частота ГСД снизилась у женщин с более высоким уровнем св. Т4, что продемонстрировало защитный эффект тиреоидных гормонов от развития ГСД [102, 103]

Таким образом, несмотря на противоречивые результаты исследований, есть основания предполагать, что нарушение баланса тиреоидных гормонов может быть отправной точкой для развития ИР и, в последующем, ГСД. В связи с наличием неоднозначных данных, целесообразно дальнейшее исследование взаимосвязи данных патологий. Выявление ассоциации между нарушением тиреоидной функции и гестационным диабетом может помочь в прогнозировании, ранней диагностике и профилактике осложнений.

### **1.7. Гликемическая вариабельность при ГСД**

В контроле углеводных нарушений при беременности основную роль играет тщательный мониторинг глюкозы крови. Однако даже частый самоконтроль может быть недостаточно эффективным инструментом, так как в период гестации гликемия характеризуется выраженной лабильностью, в связи с чем возможно упущение из внимания скрытых периодов дисгликемии. Кроме того, необходимость частого самоконтроля ухудшает качество жизни беременных женщин, и, следовательно, может быть причиной более низкой приверженности лечению. В последние годы все больше внимания в развитии диабетических осложнений уделяется оценке гликемической вариабельности (ГВ), как значимого фактора риска развития этих осложнений. Одним из инструментов, который может помочь достичь оптимального контроля гликемии во время беременности, в том числе и посредством вычисления параметров ГВ, является непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ).

Преимущества применения НМГ у пациентов с различными формами сахарного диабета не вызывают сомнений, однако вклад НМГ в контроль ранних углеводных нарушений, в том числе ГСД, остается открытым. По сравнению с обычным частым мониторингом гликемии, включающим 4-7 измерений уровня глюкозы в крови за сутки с помощью глюкометра, НМГ обеспечивает гораздо большее понимание гликемической кривой. НМГ может проводиться в «слепом» режиме, в режиме реального времени и путем

периодического сканирования (флэш-мониторинг). Данные флэш-мониторинга гликемии могут быть использованы для построения «амбулаторного гликемического профиля», метода, в рамках которого кроме уровня глюкозы в крови также фиксируются такие важные показатели, как вариабельность гликемии, отражается качественная характеристика эпизодов гипо- и гипергликемии [21]. Кроме того, НМГ дает пациентам визуальную обратную связь о влиянии на глюкозу крови таких факторов, как диета, физические упражнения и инсулинотерапия, что может быть использовано в качестве мощного образовательного инструмента, что особенно важно в период физиологических изменений во время беременности. С этой точки зрения роль ГВ также активно обсуждается в отношении влияния на риск развития диабетических осложнений во время беременности. Существенные данные о влиянии НМГ на здоровье матери и новорожденных были получены в исследовании CONCEPTT. [105] В рамках исследования оценивались результаты использования НМГ в группе беременных и группе планирующих беременность, всего было включено 215 женщин с СД 1 типа. 108 участниц измеряли уровень глюкозы крови с помощью устройства для НМГ и глюкометра (использовался для калибровки показателей устройства суточного мониторинга), а 107 — только с помощью глюкометра (контрольная группа). По результатам исследования было выявлено, что беременные с НМГ дольше находились в рамках целевых значений глюкозы крови по сравнению с контрольной группой (68% против 61% времени беременности), и меньше в состоянии гипергликемии (27% и 32%). При этом число и общая продолжительность эпизодов гипогликемии были сопоставимыми. Обращают на себя внимание результаты, связанные с новорожденными: в среднем, в группе применения НМГ в два раза снизились частота рождения детей с большой для гестационного возраста массой тела и ростом, частота реанимационных мероприятий длительностью более 24 ч для новорожденных, а также снизилась продолжительность пребывания новорожденного в роддоме.

Что касается исследований, оценивавших колебания уровня гликемии у беременных женщин с ГСД, были продемонстрированы неоднозначные результаты. Так, данные некоторых работ подтвердили более высокую ГВ в группе беременных с ГСД по сравнению со здоровыми беременными, а по данным одного из исследований и по сравнению со здоровыми небеременными женщинами [21-24]. Некоторыми исследователями была проведена оценка взаимосвязи между ГВ у беременных женщин и неблагоприятными исходами для матери и новорожденного. [106-108]. Yu F. С соавторами было выявлено, что MAGE являлся независимым фактором риска неблагоприятных материнских и неонатальных исходов, таких как крупный вес плода, неонатальный РДС, преэклампсия и

неонатальная гипогликемия. Gibbons K. S. и соавт. также продемонстрировали взаимосвязь между ГВ и развитием врожденных пороков развития плода и перинатальных осложнений [107], несмотря на то, что в исследуемой группе беременных женщин с ГСД средний уровень глюкозы был ненамного выше, чем у контрольной группы. В недавнем исследовании Tumminia A и соавт. продемонстрировано положительное влияние использования устройств для НМГ, в данном случае флэш-мониторинга гликемии, на профилактику осложнений прегестационного СД [108].

Таким образом, выраженная ГВ может приводить к более пагубным последствиям, чем устойчивая хроническая гипергликемия. Сложным вопросом для специалистов различного уровня остается методика оценки ГВ, было предложено множество различных индексов, однако в настоящее время "золотого стандарта" для универсального определения рисков углеводных нарушений во время беременности, все еще нет. А принимая во внимание тот факт, что целевые уровни гликемии в период беременности отличаются от целевых уровней пациентов с СД, вопрос дальнейшего изучения возможностей мониторинга гликемии и оценки ГВ при ГСД становится еще более актуальным. Для оценки вариабельности гликемии может быть использован комплекс показателей и индексов, рассчитываемых на основании данных НМГ, который обеспечивает более полное представление о гликемических экскурсиях, включая продолжительность и частоту колебаний. Одним из основных параметров оценки вариабельности гликемии является MAGE (Mean Average of Glucose Excursions – средняя амплитуда колебаний глюкозы, превышающих по модулю одно стандартное отклонение (SD)). Известно, что MAGE коррелирует с другими показателями вариабельности гликемии, прежде всего – с различными вариантами расчета показателя SD – суточного, межсуточного, прандиального, ночного, которые стали входить в протоколы рутинного НМГ. McDonnell et al. [109] в качестве индекса для оценки вариабельности глюкозы в крови, обеспечивающего более точное измерение внутрисуточной изменчивости глюкозы, было предложено непрерывное перекрывающееся гликемическое действие (CONGA). Высокое значение CONGA указывает на нестабильный контроль уровня глюкозы в крови, а низкое значение CONGA отражает его стабильный контроль. Поскольку большинство индексов зависят в основном от высокого уровня глюкозы в крови, низкие значения уровня гликемии часто выпадают из фокуса внимания, в связи с чем в 2006 году Kovatchev и др. [110] предложили использовать среднесуточный диапазон риска (ADRR) в качестве нового индикатора для оценки ГВ, который одинаково чувствителен к гипогликемии и гипергликемии, и может быть легко определен с помощью самоконтроля глюкозы в крови. Значение ADRR — это

гликемические данные, преобразованные в соответствующее значение риска возникновения гипергликемии и гипогликемии, оценивающееся по категориям риска: низкий риск, 0-19; средний риск, 20–40; высокий риск - 40 лет и старше. Низкий риск означает, что случаи гипергликемии и гипогликемии были редкими. В современных рекомендациях большинства международных диабетических сообществ в настоящее время предложен новый индикатор - время в диапазонах (TIR), который относится к временному или процентному содержанию глюкозы в крови в пределах целевого диапазона в течение 24 часов. Целью TIR-контроля является обеспечение стабильного «гомеостаза глюкозы» пациента. Целевой показатель TIR, то есть время нахождения гликемии пациента в целевом диапазоне, для пациентов с СД должен быть больше 70%. TIR менее данного значения отражает наличие колебаний уровня глюкозы, требующее соответствующих вмешательств со стороны врача или пациента. [111] Однако, рекомендованные значения времени в целевом диапазоне для категории беременных женщин, в том числе с ГСД, в настоящее время не разработаны в связи с ограниченностью исследований.

Непрерывный мониторинг, помимо простого увеличения количества измерений глюкозы, обеспечивает детальную информацию о характере и тенденциях изменений, колебаниях гликемии, позволяет идентифицировать периоды скрытых ночных гипогликемий, постпрандиальных гипергликемий. Анализ получаемых данных НМГ позволяет более качественно корректировать инсулинотерапию или принимать решение о ее инициации, вносить изменения в план питания и физической активности. Однако требуется дальнейшее совершенствование знаний и навыков оценки вариабельности гликемии у беременных женщин с нарушениями углеводного обмена, заключающееся, возможно, в разработке новых индексов для оценки ГВ у женщин, в том числе с ГСД, либо в установлении определенных референсных значений имеющихся индексов для данной когорты.

## РЕЗЮМЕ

Проблема ГСД в последние годы приобретает все большую актуальность, обусловленную стремительным ростом числа женщин с данной патологией и сохраняющимися разногласиями в подходах к диагностике и ведению гестационных нарушений углеводного обмена в мире. На сегодняшний день все еще отсутствуют единые критерии определения и стратегии управления гестационным диабетом. Результаты

продолжающихся исследований могут обеспечить более точные ответы на некоторые поставленные вопросы. В данном обзоре литературы приведены результаты основных известных исследований, которые дают возможность оценить эпидемиологические данные разных стран по ГСД в группе беременных женщин. В нашей стране отсутствует общая информация о распространенности и особенностях течения ГСД в реальной клинической практике, в связи с чем целесообразна изучение данного вопроса, определение основных факторов риска и последствий, связанных с ГСД, что может позволить стратифицировать риски развития осложнений беременности, перинатальных исходов и отсроченных метаболических проблем у матери и потомства.

Для более глубокого анализа гликемического профиля в некоторых исследовательских работах проведена оценка параметров ГВ у беременных с различными формами нарушений углеводного обмена, в том числе ГСД. Однако в группе беременных с ГСД не сегодняшний день данные ограничены в связи с немногочисленностью исследований. Дополнительные работы, направленные на оценку особенностей гликемического профиля с применением современных устройств для непрерывного мониторинга в различных группах беременных женщин, могут послужить основанием для выбора оптимальной стратегии управления и детального индивидуализированного подбора метода лечения ГСД.

Возможности лечения беременных женщин с данным диагнозом ограничены изменением образа жизни и инсулинотерапией, не являющейся патогенетически обоснованным методом коррекции ГСД. Расширение понимания патофизиологических основ развития гестационного диабета позволило бы изучить новые интервенционные возможности, направленные на профилактику ГСД и его осложнений, как ранних, так и более отсроченных.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Работа выполнена в ГБУЗ «ГКБ имени В. П. Демихова ДЗМ» – клинической базе кафедры, состояла из двух последовательных этапов, в рамках которых набор клинического материала проводился в период 2019-2021 гг.

На 1-м этапе проведено ретроспективное обсервационное исследование с целью получения данных о распространенности ГСД в одном из административных округов г. Москвы с населением 1 418 430 человек, структуре факторов риска развития ГСД, оценки взаимосвязи между факторами риска и особенностями течения беременности при ГСД и ее исходами. Группа наблюдения была сформирована сплошным методом формирования выборки на основании базы данных пациентов в структурных подразделениях ГБУЗ «ГКБ имени В.П. Демихова ДЗМ»: женских консультациях (10 женских консультаций на территории ЮВАО г. Москвы) и роддоме № 8. Проведен ретроспективный одномоментный анализ первичной медицинской документации всех беременных женщин с установленным диагнозом ГСД на разных сроках гестации за 2019 год (n=510).

#### **Критерии включения:**

- Установленный диагноз гестационный сахарный диабет в соответствии с действующими клиническими рекомендациями

#### **Критерии невключения:**

- Сахарный диабет, диагностированный до беременности
- Манифестный сахарный диабет, выявленный во время текущей беременности

Диагностика ГСД (O24.4) проводилась в соответствии с критериями, регламентированным отечественными клиническими рекомендациями [21]. Диагностическим порогом ГСД явилось повышение уровня глюкозы крови натощак  $\geq 5,1$  ммоль/л, но  $< 7,0$  ммоль/л, или при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы на сроке беременности 24-28 недель (через 1 час  $\geq 10,0$  ммоль/л и/или через 2 часа  $\geq 8,5$ , но  $< 11,1$  ммоль/л). Проанализированы индивидуальные амбулаторные карты, данные инструментальных и лабораторных исследований, истории родов беременных женщин с ГСД, а также истории развития новорожденных, рожденных от матерей с ГСД. Оценены основные факторы риска развития ГСД (возраст, паритет родов, наследственность, ГСД и его косвенные признаки в анамнезе, наличие ожирения, гестационная прибавка веса (ГПВ));

срок беременности и уровень глюкозы венозной плазмы на момент постановки диагноза ГСД; методы лечения ГСД (диетотерапия/инсулинотерапия); осложнения текущей беременности (фетоплацентарная недостаточность (ФПН), преэклампсия, эклампсия, угроза прерывания беременности, угроза преждевременных родов, многоводие, маловодие). 213 женщин с ГСД из общей анализируемой группы родоразрешились в роддоме №8 в 2019-2020гг. На основании историй родов и историй развития новорожденных из данной группы оценивались основные исходы беременности, частота развития осложнений родов со стороны матери и плода (макросомия, родовой травматизм, РДС плода, слабость родовой деятельности, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ), ВПР и др.). Проведена оценка послеродовых показателей гликемии у женщин, перенесших ГСД, и новорожденных.

Были установлены клиничко-анамнестические особенности и факторы риска развития неблагоприятных исходов при ГСД. Для оценки факторов риска развития перинатальных осложнений при ГСД, а также влияния особенностей его течения и проводимой терапии на развитие перинатальной патологии все беременные женщины были путем кластеризации разделены на 2 группы в зависимости от срока беременности, на котором был выявлен ГСД. 1-ю группу составили 359 беременных, у которых ГСД был диагностирован в рамках 1 этапа скрининга заболевания (срок гестации менее 24 недель). Во 2-ю группу вошли 151 беременная, которым ГСД был диагностирован в рамках 2 этапа скрининга заболевания (24 недели гестации и более).

На 2-м этапе исследования проведено проспективное неинтервенционное обсервационное исследование с целью выявления этиопатогенетических механизмов развития ГСД и определения клинических и лабораторных маркеров формирования неблагоприятных перинатальных исходов. С этой целью методом случайной выборки была сформирована новая исследуемая группа, включавшая 91 беременную женщину с установленным диагнозом ГСД в разные сроки гестации, за которыми осуществлялось динамическое наблюдение.

**Критерии включения:**

- Беременные женщины 18-45 лет
- Установленный диагноз гестационный сахарный диабет в соответствии с действующими клиническими рекомендациями
- Одноплодная беременность
- Подписанная форма информированного согласия

**Критерии невключения:**

- Сахарный диабет, диагностированный до беременности
- Манифестный сахарный диабет, выявленный во время текущей беременности
- Многоплодная беременность
- Тяжелая сопутствующая патология

**Критерии исключения:**

- Отказ от участия в исследовании

В данной группе исследуемых проводился комплекс исследовательских вмешательств. Для оценки клинико-anamnestического, метаболического и гормонального профиля проводился анализ первичной медицинской документации беременных женщин (амбулаторная карта беременной, истории родов, истории развития новорожденного). Для оценки динамики антропометрических показателей исследовались: масса тела, рост, ИМТ на момент постановки на учет в женскую консультацию, гестационная прибавка массы тела за весь период беременности. Для оценки особенностей гликемического профиля и расчета параметров вариабельности гликемии беременным женщинам проведено мониторингирование гликемии с использованием системы FreeStyle Libre Flash (Abbott Diabetes Care, Witney, Великобритания), а также всем включенным в исследование женщинам рекомендовался самоконтроль гликемии с помощью глюкометра с ведением дневника гликемии и питания для последующего предоставления данных. Для оценки инкретинового ответа и секреторной способности L-клеток кишечника проводился нагрузочный тест с определением ГПП-1 до и после стандартного завтрака. Для оценки резервных возможностей  $\beta$ -клеток ПЖЖ и состояния  $\alpha$ -клеток ПЖЖ проводилась оценка уровня инсулина, С-пептида, глюкагона (n=91) до и после стандартного завтрака.

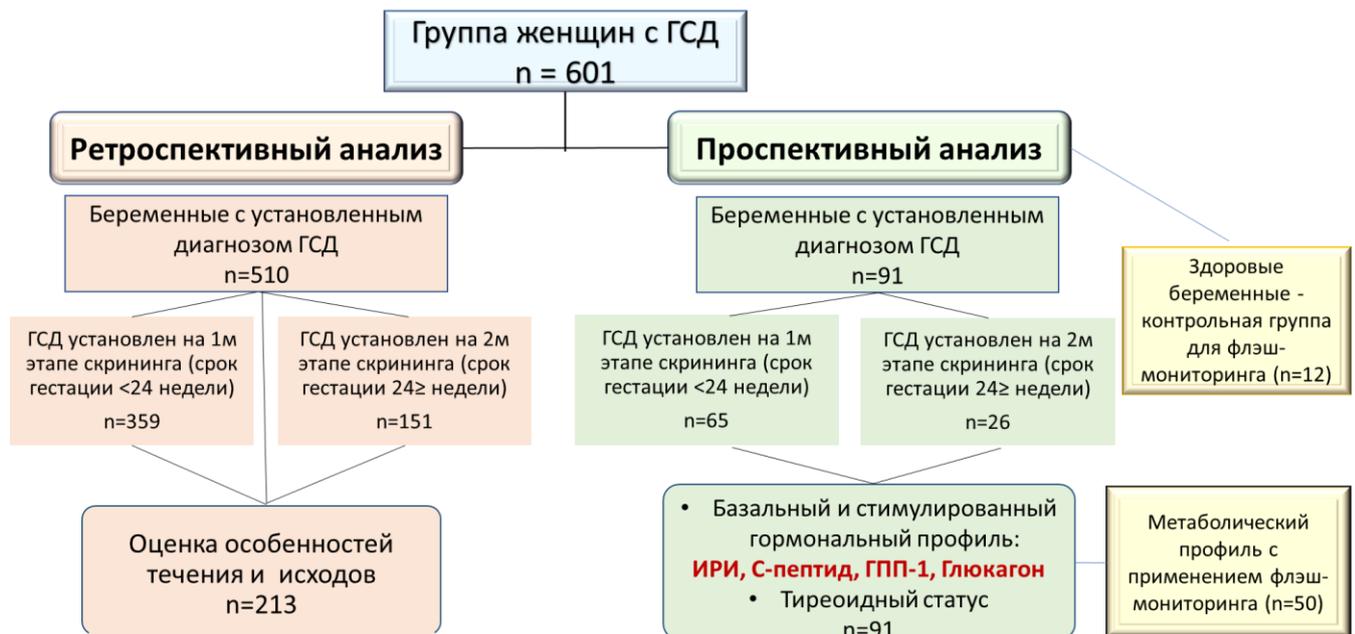
На 1-ом визите после оценки соответствия пациентов критериям включения выполнялся сбор анамнеза, проводился антропометрический анализ и взятие венозной крови для гормонального анализа (инсулин, С-пептид, глюкагон, ГПП-1). Исследование уровней глюкагона и ГПП-1 в крови проводилось натощак (точка 0 мин.) и через 30 мин. после стандартного завтрака (точка 30 мин.). Исследование уровня инсулина и с-пептида проводилось натощак (точка 0 мин.) и через 120 мин. после стандартного завтрака (точка 120 мин.). Оценка динамики инсулина, глюкагона и ГПП-1 на фоне стандартного завтрака была выполнена 91 пациентом. Также на 1-ом визите с целью оценки гликемического профиля пациентам был рекомендован самоконтроль гликемии при помощи индивидуального глюкометра. С целью выявления особенностей АГП, оценки вариабельности гликемии в течение суток, выявления риска развития гипогликемических состояний и определения времени нахождения в целевом диапазоне гликемии, а также в

диапазонах выше или ниже целевых значений гликемии были отобраны 62 беременные женщины (1-я группа – женщины из исследуемой группы с ГСД,  $n = 50$ ; 2-я группа – контрольная группа, беременные без ГСД,  $n = 12$ ; случайная выборка), которым проводилось мониторирование уровня гликемии при помощи системы FreeStyle Libre Flash. Полученные данные сопоставлялись с данными глюкометрии. Всем беременным женщинам была назначена диетотерапия.

На 2-м визите проводилась оценка эффективности диетотерапии. При недостижении целевых значений гликемии, согласно действующим клиническим рекомендациям по ведению беременных женщин с ГСД, назначалась инсулинотерапия. Оценка эффективности проводимой терапии оценивалась по данным самоконтроля гликемии с помощью глюкометра с учетом данных мониторинга гликемии с оценкой амбулаторного гликемического профиля. Также на 2-м визите оценивалась динамика антропометрических показателей (вес, ГПВ).

3-й визит проводился через 1-3 месяца после родов с оценкой медицинской документации, результатов ПГТТ.

Дизайн исследования представлен на рис. 4



**Рисунок 4.** Дизайн исследования

Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол заседания № 186 от 26 июня 2019 г), все участники

перспективной части исследования перед выполнением исследования ознакомились с информацией для пациента и подписали информированное согласие на участие в процедурах исследования.

Полностью завершили исследование и были включены в статистический анализ 213 пациентов в рамках 1 этапа исследования и 91 пациент в рамках 2 этапа исследования.

План исследования и исследуемые показатели представлены в таблице 5.

**Таблица 5.** Исследуемые показатели и сроки проведения исследований у беременных женщин с ГСД

Показатели	Исходно	2 визит (через 2 недели)	3 визит (Через 4-12 недель после родов)
сбор анамнестических данных	*		
Вес, ИМТ	*	*	*
АД, ЧСС	*	*	*
Оценка ГПВ	*	*	*
Инсулин, С-пептид 0 мин и 120 мин (в ходе нагрузочного теста)	*		
Индекс НОМА-β	*		
Индекс НОМА-IR	*		
Глюкагон 0 мин и 30 мин (в ходе нагрузочного теста)	*		
ГПП-10 мин и 30 мин (в ходе нагрузочного теста)	*		
Глюкоза крови	*	*	*
ПГТТ	* (по показаниям)		*
Непрерывное мониторирование гликемии (Freestyle libre flash)	*		

Гликированный гемоглобин	*		
ТТГ	*		

Вся информация о пациентах заносилась в специально разработанную карту с указанием ФИО, возраста, телефона, анамнестических данных. В карту вносились также результаты клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

## 2.2. Методы исследования

В рамках 1-го этапа исследования проведен анализ медицинской документации женщин с ГСД. Во 2-й группе исследуемых (проспективная часть исследования) проводился комплекс исследовательских вмешательств:

### 2.2.1. Антропометрический анализ

Антропометрический анализ проводился всем пациентам на **1-ом, 2-м 3-ем визитах**. В данный анализ включалось измерение веса (кг), роста (см), расчет гестационной прибавки массы тела, расчет ИМТ.

Вес пациентов измерялся на медицинских электронных весах ВМЭН-150, 200-50/100-А; рост – с использованием ростомера. ИМТ, отражающий степень соответствия массы тела и роста человека, рассчитывался по формуле:

$$ИМТ = \frac{m}{h^2}, \quad (1)$$

где ИМТ – индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>);

$m$  – масса тела (кг);

$h$  – рост человека (м).

При этом оценку ИМТ проводили в соответствии с критериями ВОЗ (2004) [135], адекватность прибавки массы тела во время беременности оценивали на основании рекомендаций Института Медицины (ИОМ, 2009) [136]:

- ИМТ  $\leq 18,5$  кг/м<sup>2</sup> – дефицит массы тела – 12,5-18,0 кг;
- ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> – нормальный вес – 11,3-15,9 кг;
- ИМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> – избыточная масса тела – 6,8-11,3 кг;
- ИМТ (30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение 1 степени – 5-9 кг;
- ИМТ 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение 2 степени,
- ИМТ  $\geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup> – ожирение третьей степени («морбидное»)

## 2.2.2. Биохимический и гормональный анализы крови

На 1-ом визите с целью оценки секреторной способности  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток ПЖЖ, а также L-клеток кишечника всем включенным в исследование беременным определены уровни глюкагона, инсулина, С-пептида, ГПП-1 натощак (в точке 0 мин). Согласно данным литературы, пик секреции глюкагона и ГПП-1 в ходе нагрузочных тестов наблюдается, в среднем, через 30-40 минут после перорального приема глюкозы, а инсулина – через 120 минут [137, 138]. В связи с чем повторная оценка ГПП-1 и глюкагона в настоящем исследовании производилась через 30 минут после стандартного завтрака (комплексный завтрак, соотношение белки/жиры/углеводы(г)/ккал = 17,86/15,45/42,32г/ 382,0 ккал) (точка 30 минут); инсулина и с-пептида – через 120 минут после стандартного завтрака (точка 120 минут).

Забор венозной крови на глюкагон и ГПП-1 проводился в пробирку с ЭДТА (сиреневая крышка); на инсулин и С-пептид - в пробирку с разделительным гелем (жёлтая крышка). Сразу после взятия крови, пробирки были центрифугированы на 3000 оборотах в течение 15 мин. Затем плазма была отделена и заморожена при  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Инсулин и С-пептид определялись при помощи иммунохемилюминесцентного анализа на автоматическом иммунохимическом анализаторе LIAISON XL (DiaSorin S.p.A., Италия).

Единицы измерения для инсулина – МкМЕ/мл. Единицы измерения для С-пептида – нг/мл. Глюкагон и ГПП-1 определялись с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) наборами BioVendor. Единицы измерения для глюкагона – пг/мл, для ГПП-1 – нг/мл.

Также пациентам проводилась оценка ИР бета-клеток ПЖЖ и периферических тканей путем определения индексов НОМА- $\beta$  (homeostasis model assessment  $\beta$ ) и НОМА-IR

(homeostasis model assessment). Индекс НОМА-β отражает резистентность β-клеток ПЖЖ к уровню гликемии и рассчитывается по формуле:

$$\text{НОМА} - \beta = \frac{20 \cdot I_0}{G_0 - 3,5}, \quad (2)$$

где НОМА-β – показатель функциональной (секреторной) способности β клеток ПЖЖ;

$I_0$  – инсулин натощак (мМЕ/мл);

$G_0$  – глюкоза натощак (ммоль/л).

Нормальная функциональная активность β клеток ПЖЖ, оцениваемая с помощью НОМА-β, принимается за 100%

Индекс НОМА-IR и рассчитывается по формуле:

$$\text{НОМА} - \text{IR} = \frac{I_0 \cdot G_0}{22,5}, \quad (3)$$

где НОМА-IR – индекс ИР.

Условно нормальная чувствительность периферических тканей к инсулину определяется при значениях НОМА-IR < 2,7. ИР диагностируется при индексе НОМА-IR ≥ 2,7

### **2.2.3 Непрерывное мониторирование гликемии с использованием системы Freestyle libre flash**

После назначения диетотерапии 50 пациентам с ГСД и 12 беременным женщинам без нарушений углеводного обмена (группы набраны методом случайной выборки) была установлена система мониторирования гликемии Freestyle libre flash (Abbott) на срок 14 дней с целью оценки гликемического профиля и вариабельности глюкозы. Система состоит из одноразового подкожного датчика глюкозы, который устанавливается на заднюю поверхность плеча, и сканера (ридера), считывающего данные с сенсора при его сканировании. По истечению работы датчика (через 14 дней) отчетные данные со сканера выгружались с использованием компьютерной программы «Freestyle Libre» с формированием отчета о характере гликемической кривой и основных характеристик о времени в целевом диапазоне, в диапазонах ниже и выше целевого.

Для оценки ГВ были использованы значения гликемии в разные временные точки, полученные по данным мониторинга, и рассчитаны следующие показатели и индексы: MAGE (Mean Average of Glucose Excursions) - средняя амплитуда отклонения глюкозы,

включая исключительно изменения более чем на 1 стандартное отклонение в гликемических значениях; стандартное отклонение (SD); CONGA (continuous overlapping net glycaemic action) - индекс длительного повышения гликемии, LI- индекс лабильности гликемии ; индекс J (индикатор качества контроля гликемии); индексы риска гипогликемии и гипергликемии (LBGI, HBGI); среднее значение суточных различий гликемии (MODD); среднее суммарное значение рисков (ADRR); MAG – отражает скорость изменения уровня глюкозы.

### 2.3. Статистический анализ данных

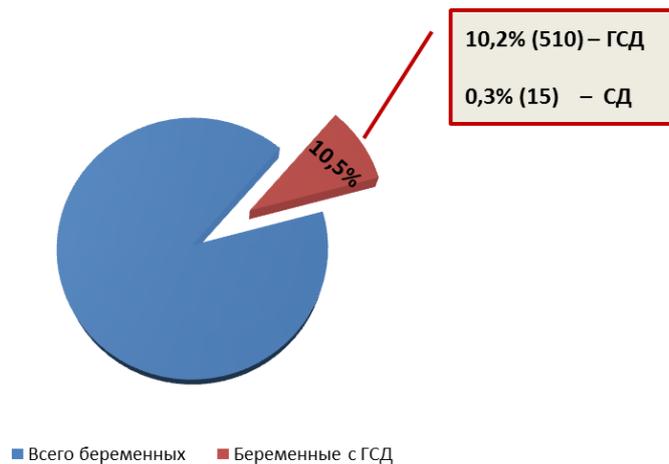
Статистический анализ данных исследования проводился с использованием параметрических и непараметрических критериев. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США). Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладной программы STATISTICA v.10 (разработчик - StatSoft.Inc, США). Статистическая обработка данных, полученных с устройства для мониторинга гликемии, и расчет параметров вариабельности гликемии проводились с использованием электронного калькулятора EasyGV, версия 9 (калькулятор разработан исследовательской группой Оксфордского университета (Великобритания), находится в свободном доступе). Распределения признаков в исследуемых группах представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов  $Me [Q1; Q3]$ , где  $Me$  – медиана;  $Q1$  и  $Q3$  первый и третий квартили, и для нормально распределенных признаков в виде среднего значения ( $M$ ), среднеквадратического отклонения ( $\delta$ ), 95% доверительного интервала. Описание качественных показателей представлено в виде абсолютной и относительной частоты  $n$  (%). Для сравнения двух независимых групп использовались непараметрические двусторонние критерии Манна-Уитни и Фишера. Для выявления статистической связи между признаками проводился корреляционный анализ по Спирмену. Для оценки зависимости качественных признаков вычислялся критерий Крамера.

Для сравнения двух зависимых групп признаков использовался Биномиальный критерий. Пороговым уровнем значимости считали 0,05.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Ретроспективный анализ данных

В рамках 1-го этапа исследования была проведена оценка распространенности ГСД с учетом внедрения в клиническую практику в 2013 г. новых критериев диагностики, предусмотренных федеральным клиническим протоколом «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», утвержденным Минздравом РФ [30]. Проведен анализ данных 5000 беременных женщин, которые наблюдались и завершили беременность в женских консультациях ЮВАО г. Москвы в течение 2019 года. В результате чего установлено, что в 10 женских консультациях анализируемого района города было диагностировано 510 случаев ГСД, что составило 10,2%, 15 случаев прегестационного и «манифестного» СД (0,3%) (рис. 5).



**Рисунок 5.** Доля беременных женщин с нарушениями углеводного обмена в ЮВАО г. Москвы за 2019 год

Всем беременным женщинам диагноз был установлен в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. По нашим данным в большинстве случаев диагноз был выставлен по уровню глюкозы венозной плазмы натощак, с меньшим вкладом ПГТТ в диагностику заболевания. 2-й этап скрининга ГСД, предусматривающий выполнение ПГТТ беременным женщинам на сроке 24-28 недель гестации, стал основанием для установки диагноза лишь в 25 случаях из общего количества. Данный факт может свидетельствовать

о том, что цифра распространенности ГСД может быть существенно выше при условии более активного внедрения 2-й фазы скрининга ГСД в реальную клиническую практику.

Исходы беременности удалось оценить и сопоставить с течением беременности у 213 пациенток, родоразрешившихся в структурном подразделении ГКБ имени В.П. Демихова (роддом № 8).

### 3.1.1 Общая характеристика беременных с ГСД, вошедших в 1-й этап исследования

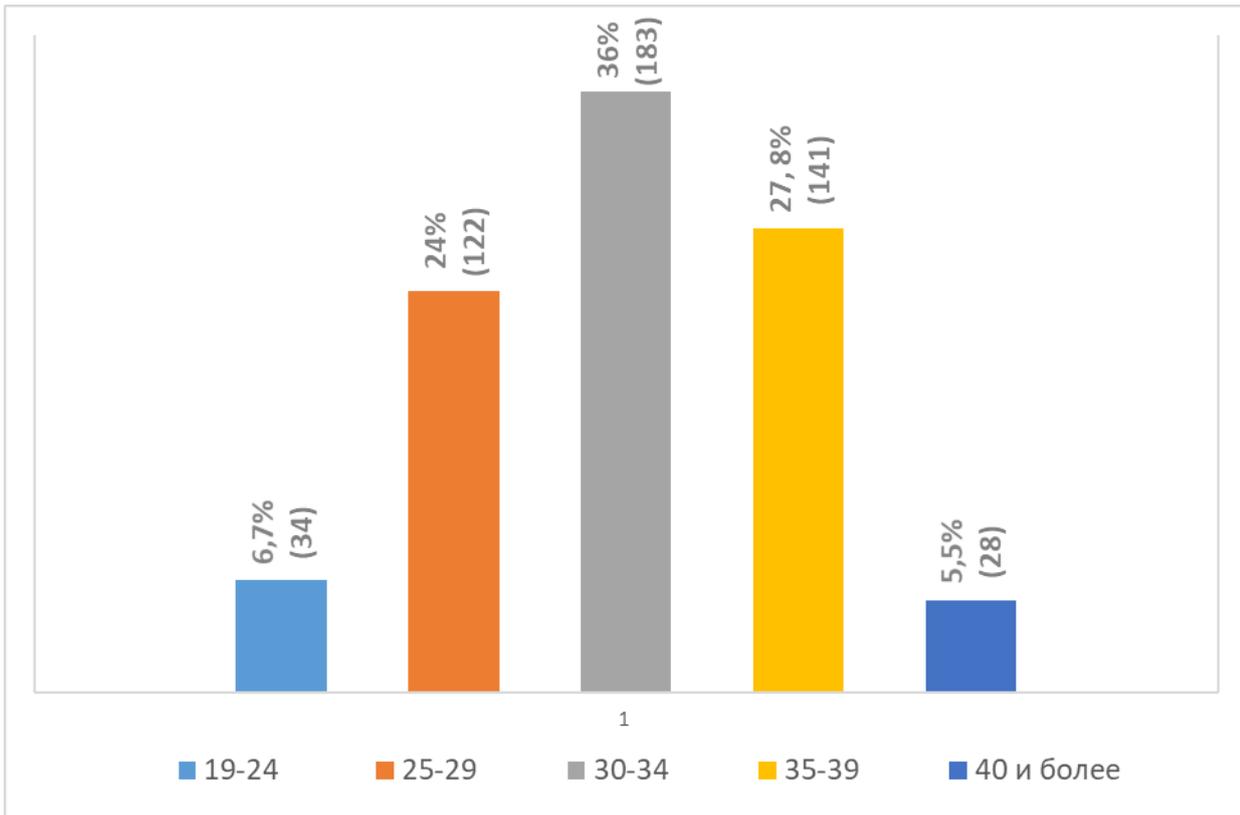
Установлено, что средний возраст беременных женщин, которым был диагностирован ГСД, составил 32 [29; 36] года. Минимальный возраст женщины, включенной в исследование, составил 19 лет, возрастная группа 19-29 лет составила около 30% (183 из 510 женщин), в то время как женщины от 30 лет составили 70% всей группы. Основные характеристики пациентов и клинико-анамнестические особенности представлены в таблице 6.

**Таблица 6.** Общая характеристика, особенности анамнеза и сопутствующей патологии у женщин с ГСД ЮВАО г. Москвы

Параметр	Значение параметра
<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>Гравидность, n=505</b>	
Первая беременность	31,4% (n=163)
Повторная беременность	68,6% (n=342)
<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 (менее 24 недель гестации)	70,4% (n=359)
В рамках 2 фазы скрининга (24 и более недель гестации)	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; 2,53]
<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)

В возрастной структуре беременных женщин с ГСД наибольший показатель составил от 30 до 34 лет (183 женщины), возраст 5,5% включенных женщин был 40 лет и старше (28 беременных). Частотное распределение женщин с установленным диагнозом ГСД по возрасту представлено на рисунке 6.



**Рисунок 6.** Распределение беременных с ГСД по возрасту (n=508)

В большинстве случаев ГСД развивался у повторнобеременных женщин (68,6%), для 31,4% женщин беременность была первой. Несмотря на имеющиеся на сегодняшний день представления о механизмах развития ГСД, ключевую роль в которых играет развитие и нарастание ИР к концу второго триместра гестации, по данным проведенного нами анализа диагноз ГСД часто устанавливался на достаточно ранних сроках, медиана значений срока установки диагноза составила 14 [10; 25] недель гестации (минимум – 5 недель, максимум – 39 недель). Большинству обследованных беременных (47,5%) ГСД был установлен сразу после постановки на учет в женской консультации в 1 триместре (до 13 недель гестации включительно), во 2 триместре (14-26 недель гестации) - 33,3%. В 19,2% случаев диагноз был установлен в 3 триместре (27 и более недель гестации). Кроме того, проанализирована частота диагностики ГСД в рамках 1-й и 2-й фазы скрининга в соответствии с актуальными алгоритмами в нашей стране [30]: 359 беременным (70,4%) диагноз ГСД был установлен до 24-й недели гестации, после 24-й недели гестации заболевание выявлялось реже – в 151 случае из 510 (29,6%). Позднее выявление ГСД (29 и более недель гестации) можно отметить в 10,2% (52 из 510). В большинстве случаев критерием диагностики ГСД у данных женщин была гипергликемия натощак. Медиана гликемии натощак, на основании которой был диагностирован ГСД, составила 5,43 [5,25; 5,7] ммоль/л. Лишь 25 из всех

анализируемых случаев диагноз был установлен на основании ПГТТ с 75 г глюкозы: 5 беременным - на основании значения глюкозы венозной плазмы через 1 час после нагрузки (уровень глюкозы венозной плазмы  $\geq 10,0$  ммоль/л), в 20 случаях – на основании глюкозы венозной плазмы через 2 часа (глюкоза венозной плазмы  $\geq 8,5$  ммоль/л). Большинству беременных с ГСД исследовался уровень гликированного гемоглобина, средний уровень которого составил  $5,2 \pm 0,4$  % (ДИ 95% 5,15-5,24).

Для оценки частоты встречаемости основных факторов риска в нашей работе была проанализирована наследственность беременных по нарушениям углеводного обмена на основании данных первичной документации. Так, отягощенный наследственный анамнез имели 206 (40,4%) беременных. А такой значимый фактор риска, как перенесенный ГСД в предыдущие беременности имели 54 (10,6%) женщины, рождение крупного плода в анамнезе встречалось в 6,3% случаев. Кроме того, у 3 (0,59%) женщин имелись данные о ранее перенесенной антенатальной гибели плода.

При анализе соматической патологии, осложнившей течение беременности, лидирующие позиции занимало ожирение, хотя в целом, встречалось менее, чем у трети беременных с ГСД, выявлено у 120 (23,5%) женщин. Чаще всего регистрировалось ожирение 1 степени (ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>) – 14,3% женщин, ожирение 2 степени (ИМТ 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>) встречалось у 5,1% беременных, в 4,1% была определена 3 степень ожирения (ИМТ 40 кг/м<sup>2</sup> и более). Обращает на себя внимание также функциональное состояние щитовидной железы в анализируемой группе. При ретроспективном анализе установлено, что большинству беременных женщин был проведен скрининг первичного гипотиреоза с оценкой уровня ТТГ, медиана значения которого составила 1,56 [1,01; 2,53] мкМЕ/л. При этом часть женщин получала заместительную терапию левотироксином натрия по поводу прегестационного или впервые выявленного гипотиреоза: манифестный гипотиреоз встречался в 14 (2,74%) случаях, в то время как субклинический гипотиреоз был установлен 37 (7,25%) беременным с ГСД. Однако при детальном анализе лабораторных данных установлено, что тенденцию к гипофункции с уровнем ТТГ  $> 2,5$  мкМЕ/мл имели 24,9% женщин (97 из 390 анализируемых). Части беременных было проведено дообследование с определением антител к ТПО, положительный титр которых выявлен у 9 из 33 сдавших данный анализ женщин (27,3%). Другими сопутствующими заболеваниями, часто встречавшимися по данным первичной документации, были: варикозная болезнь – 18 (3,52%) случаев, с одинаковой частотой отмечены миопия и хронический пиелонефрит – 2,74% беременных. Таким образом, чаще всего ГСД был ассоциирован с ожирением и

сниженной функцией щитовидной железы. Структура и частота выявления сопутствующей патологии у беременных с ГСД представлена на рисунке 7.



**Рисунок 7.** Сопутствующая патология беременных женщин с ГСД

По результатам проведенного анализа общей характеристики беременных с ГСД обращает на себя внимание, что несмотря на то, что в возрастной структуре преобладали женщины в возрасте 30 и более лет, а ожирением страдали 23% пациенток, тем не менее, следует отметить существенное изменение классических факторов риска развития данного состояния. Полученные данные убедительно подтверждают, что происходит существенное омоложение ГСД, так как около трети женщин (30,7%) на момент постановки диагноза входили в возрастную группу 20-29 лет, а младше 35 лет оказались 66,7% беременных. В дополнение к этому, 77% беременных не имели ожирения или выраженного избытка веса, что также радикально отличается от привычного понимания фенотипа женщин с ГСД. Стоит также отметить высокую распространенность (10%) как субклинического, так и манифестного гипотиреоза у женщин с ГСД. Ранний срок выявления ГСД, в подавляющем большинстве случаев диагноз был установлен в 1 триместре беременности, еще раз подчеркивает существенное отличие полученного в ходе нашего анализа «портрета» ГСД от ранее описываемого классического, так как в целом характеризуется нормальной массой тела, относительно молодым возрастом и ранним дебютом.

### 3.1.2. Роль наиболее часто встречающихся факторов риска в развитии осложнений ГСД

Наиболее часто встречающимися факторами риска в анализируемой группе были сопутствующее ожирение и отягощенный наследственный анамнез по СД. При оценке характеристик беременных получено, что ожирение было связано с более высоким уровнем глюкозы крови в дебюте заболевания ( $5,7 \pm 0,4$  vs  $5,5 \pm 0,36$ ,  $p=0,0002$ ) и гликированного гемоглобина ( $5,3 \pm 0,4$  vs  $5,2 \pm 0,4$ ,  $p=0,004$ ) по сравнению с женщинами без ожирения. В то же время ГПВ, напротив, была ниже в группе женщин с ГСД с ожирением по сравнению с беременными с ИМТ менее  $30 \text{ кг/м}^2$  ( $10,1 \pm 4,9$  vs  $12,2 \pm 4,6$ ,  $p=0,005$ ), что вероятно обусловлено более строгим соблюдением рекомендаций по питанию. Беременные в возрасте старше 35 лет, которым был установлен ГСД, достоверно чаще имели ожирение по сравнению с другим возрастными группами (38,7%, коэфф. V Крамера 0,2,  $p=0,003$ ).

С целью оценки вклада установленных факторов риска в развитие ГСД и их предикторной значимости в развитии неблагоприятных последствий был проведен корреляционный анализ качественных признаков. Установлено, что ожирение у беременных с ГСД было достоверно ассоциировано с развитием преэклампсии (коэфф. V Крамера 0,14,  $p=0,002$ ), назначением инсулинотерапии (коэфф. V Крамера 0,2,  $p=0,002$ ), а также суммарным риском развития осложнений беременности при ГСД (коэфф. V Крамера 0,2,  $p=0,0007$ ). Основные характеристики, достоверно отличающие пациенток с ожирением и без ожирения представлены в табл.7

**Таблица 7.** Основные характеристики, достоверно различающие группы беременных женщин с ГСД с ожирением и без ожирения

Признак	1-я группа (ожирение есть) n= 120	2-я группа (ожирения нет) n= 390	V- коэффициен т Крамера	p-значение	Отношение шансов ОШ (95% ДИ)
Возраст старше 35 лет	38.7% (n=46)	24.4% (n=95)	0,2	0,002	1,64 (1,2; 2,24)
ГПВ	$10,1 \pm 4,9$	$12,2 \pm 4,6$	-	0,005	-
Глюкоза, ммоль/л	$5,7 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,36$	-	0,0002	-

Гликированный гемоглобин, %	5,3±0,4	5,2±0,4	-	0,004	-
Инсулиноterapia	25,9% (n=31)	12,8% (n=50)	0,2	0,002	1,97 (1,25; 3,09)
Преэклампсия	18,3% (n=22)	8,2% (n=32)	0,14	0,002	1,9 (1,33; 2,75)
Суммарный риск развития неблагоприятных исходов	19,2% (n=23)	8,2% (n=32)	0,2	0,0007	1,96 (1,38; 2,79)

\*Суммарный риск неблагоприятных исходов включает общий риск развития ФПН, преэклампсии, многоводия, маловодия, угрозы выкидыша, угрозы преждевременных родов (ПР), КС, макросомии, слабости РД, РДС плода, родовой травматизм, ПР, ДФ, синдрома угнетения ЦНС, церебральной ишемии, внутриутробной инфекции без очага, ВПР.

**Примечание:** в таблице представлены параметры, продемонстрировавшие статистически значимую связь с признаком.

Полученные данные убедительно демонстрируют, что лица, имевшие ожирение, радикально отличались от лиц с нормальной массой тела, поскольку характеризовались более высокой исходной гликемией, двукратным повышением потребности в инсулинотерапии, а также более высоким риском развития преэклампсии и суммарного риска неблагоприятных исходов ГСД.

При оценке влияния на течение беременности при ГСД отягощенного наследственного анамнеза по СД было получено, что данный фактор ассоциирован с развитием преэклампсии (коэфф. V Крамера 0,1,  $p=0,03$ , ОШ 1,38 (1,06; 1,81) и многоводия (коэфф. V Крамера 0,1,  $p=0,02$ , ОШ 1,45 (1,16; 1,82) у женщин с ГСД (табл.8).

**Таблица 8.** Основные характеристики, достоверно коррелирующие с отягощенной наследственностью по СД у беременных с ГСД

Признак		Возраст старше 40 лет	Преэклампсия	Многоводие
Отягощенный наследственный анамнез	коэфф. V Крамера	0,2	0,1	0,1
	Значение p	0,02	0,03	0,02

	<i>Отношение шансов, ОШ (95% ДИ)</i>	1,71 (1,3; 2,3)	1,38 (1,1; 1,8)	1,45 (1,2; 1,8)
--	--------------------------------------	--------------------	--------------------	--------------------

**Примечание:** в таблице представлены параметры, продемонстрировавшие статистически значимую связь с признаком.

Таким образом, выявлено, что факт отягощенной наследственности привносит дополнительный риск развития таких неблагоприятных состояний, как преэклампсия и многоводие. Следовательно, сочетание ожирения с отягощенной наследственностью по СД может выступать в качестве значимого предиктора неблагоприятного течения и исходов беременности при ГСД. Из этого следует, что наличие данных факторов риска у беременной женщины требует особенного внимания для своевременного выявления патологии углеводного обмена и профилактики осложнений.

### 3.1.3 Особенности лечения ГСД

Считается, что основным методом управления ГСД является коррекция питания, и лишь в небольшом проценте случаев необходима медикаментозная коррекция гипергликемии. На сегодняшний день отсутствуют специфические диетические рекомендации, предусмотренные для беременных женщин с ГСД. Профессиональные сообщества предлагают соблюдать рекомендации по минимальному содержанию питательных веществ в рационе беременной женщины с ГСД, необходимого для поддержания оптимальных потребностей матери и развивающегося плода: употребление медленноусвояемых углеводов не менее 175 г в день, белка не менее 70 г в день, клетчатки не менее 28 г. В остальном, большинство специалистов предлагает ориентироваться на общие принципы здорового питания, с акцентом на гликемический индекс продуктов. В нашей стране при неэффективности немедикаментозных мер допустимо рекомендовано назначение инсулинотерапии. В среднем, суточная потребность в инсулине у беременных составляет 0,7–1,0 ЕД/кг [31]. В ряде стран при неэффективности диетотерапии при ГСД, кроме инсулинотерапии, могут использоваться некоторые пероральные сахароснижающие препараты.

По нашим данным, в большинстве случаев для достижения компенсации ГСД у беременных женщин было достаточно модификации образа жизни – 84% (430 беременных с ГСД) находились на диетотерапии. При неэффективности немедикаментозных методов назначалась инсулинотерапия (16%): 52 беременные (10,2%) получали инсулинотерапию в

базальном режиме, в 25 (4,9%) случаях была назначена базис-болюсная инсулинотерапия, реже всего, лишь 4 беременным (0,78%), назначались препараты инсулина только перед приемами пищи. При назначении инсулинотерапии во всех случаях использовались аналоги человеческого инсулина ультракороткого действия (аспарт) и длительного действия (детемир). Методы лечения ГСД в анализируемой группе представлены в таблице 9.

**Таблица 9.** Методы лечения ГСД в анализируемой группе

Терапия	Частота назначения, n=510
Диетотерапия	84,1% (n=429)
Инсулинотерапия	15,9% (n=81)
<b>Из них:</b>	
Терапия инсулином в базальном режиме	10,2% (n=52)
Терапия инсулином в базис-болюсном режиме	4,9% (n=25)
Терапия инсулином в болюсном режиме (перед приемами пищи)	0,78% (n=4)

С целью оценки связи указанных ранее клинико-anamнестических особенностей пациенток с назначением инсулинотерапии проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 10.

**Таблица 10.** Факторы риска назначения инсулинотерапии при ГСД

Признак		Возраст старше 30 лет	Ожирение	Срок беременности	ГПВ более 15 кг	ГСД в анамнезе	Наследственность по СД
Инсулинотерапия	<i>V-коэфф. Крамера</i>	0,1	0,2	0,02	0,07	0,05	0,06
	<i>Значение p</i>	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>	0,5	0,3	0,5	0,2
	<i>Отношение шансов, ОШ (95% ДИ)</i>	1,8 (1,1; 3,0)	1,97 (1,3; 3,1)	-	-	-	-

По данным нашего анализа в 59 (72,8%) случаях инсулинотерапия была назначена беременным с более ранним дебютом ГСД, 22 (27,2%) случая назначения инсулина – при

развитии заболевания после 24-й недели гестации, однако при оценке связи срока манифестации ГСД с вероятностью назначения инсулина статистически значимая корреляция не отмечена ( $p=0,59$ , коэфф. V Крамера 0,02). В то же время, было получено, что одним из значимых факторов, связанных с назначением инсулина в исследуемой группе, было наличие ожирения (коэфф. V Крамера 0,2,  $p=0,01$ , ОШ 1,97 (1,3; 3,1)). Возраст женщины старше 30 лет также положительно коррелировал с вероятностью назначения инсулина ( $p=0,02$ , коэфф. V Крамера 0,1, ОШ 1,8 (1,1; 3,0)). Полученные нами данные частично совпадают с представленной в литературе информацией. Так, в ряде исследований продемонстрировано, что неэффективность диетотерапии и необходимость в инсулинотерапии при ГСД может быть связана с некоторыми предрасполагающими факторами, такими как, ранняя диагностика ГСД (<24 недели гестации), более старший возраст матери, избыточная масса тела женщины, предшествующий ГСД, семейный анамнез диабета [112-113].

### 3.1.4. Особенности течения беременности и родов при ГСД

Традиционно повышенное внимание к ГСД продиктовано возможным вкладом гипергликемии на неблагоприятное течение беременности. В связи с чем все эксперты призывают к тщательному контролю гликемии во избежание гестационных осложнений. При оценке особенностей течения беременности при ГСД в нашем исследовании установлено, что у части беременных развивались различные гестационные осложнения (табл. 11). Подавляющее большинство беременностей у женщин с ГСД наступило самостоятельно (98,43%), вспомогательные репродуктивные технологии индуцировали беременность в 8 (1,57%) случаях из общей группы. 99,2% женщин имели одноплодную беременность, в 0,8% (4 из 510) беременность была многоплодной.

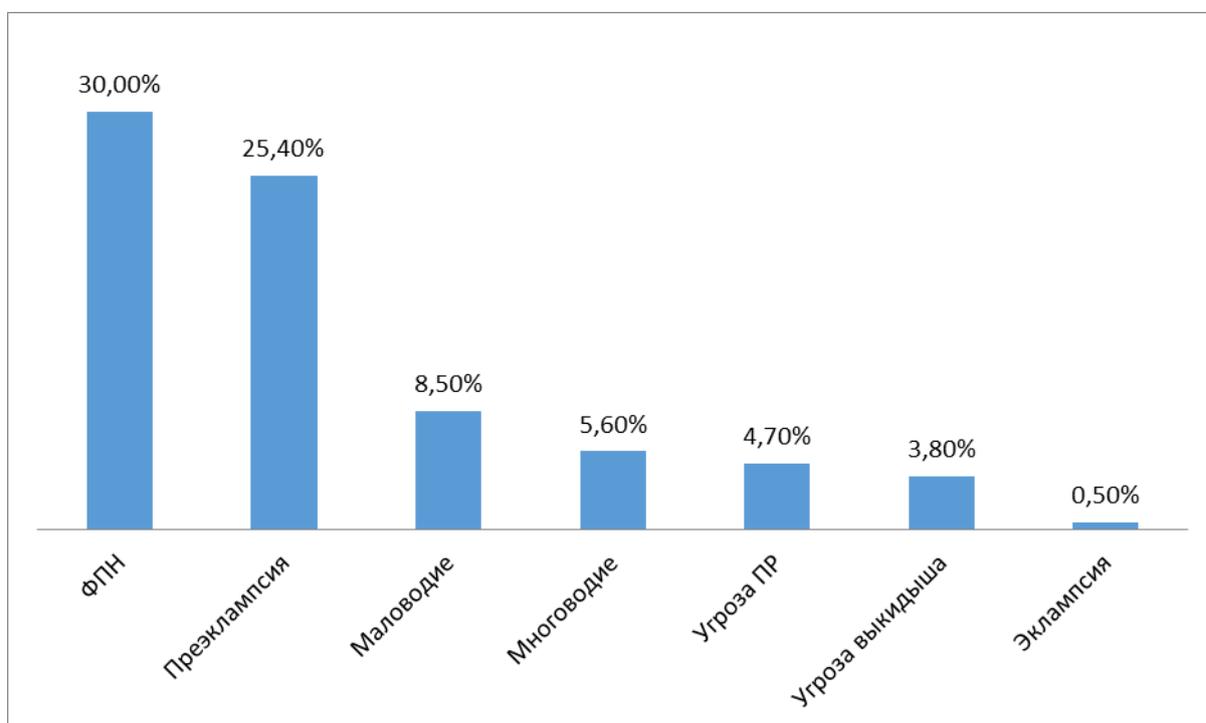
**Таблица 11.** Особенности течения беременности и неблагоприятные исходы у беременных женщин с ГСД

Особенности течения беременности, n=510	Частота встречаемости, %
Самостоятельная	98,43% (n=502)

Индуцирована ЭКО	1,57% (n=8)
Одноплодная	99,2% (n=506)
Многоплодная	0,8% (n=4)
<b>Антропометрические данные, n=213</b>	
Гестационная прибавка веса, кг	11 [8; 15]
Гестационная прибавка веса $\geq 15$ кг	29,1% (n=62)
<b>Осложнения беременности, n = 213</b>	
Фетоплацентарная недостаточность	30% (n=64)
Преэклампсия	25,4% (n=54)
Эклампсия	0,5% (n=1)
Угроза прерывания беременности	3,8% (n=8)
Угроза преждевременных родов	4,7% (n=10)
Многоводие	5,6% (n=12)
Маловодие	8,5% (n=18)
<b>Методы родоразрешения, n=213</b>	
Естественные роды	77,46% (n=165)
Кесарево сечение	22,5% (n=48)
Из них:	
- первичное КС	13,5% (n=28)
- повторное КС при наличии рубца на матке	9,39% (n=20)
<b>Осложнения течения родов, n=213</b>	
Преждевременные роды	0,47% (n=1)
Преждевременное излитие околоплодных вод	27,2% (n=58)
Слабость родовой деятельности	8,45% (n=18)
Разрывы органов малого таза	41,78% (n=88)
Из них:	
- разрыв промежности	29,11% (n=62)
- разрыв стенки влагалища	9,85% (n=21)
- разрыв шейки матки	2,8 % (n=6)

Чаще всего беременность при ГСД осложнялась развитием ФПН (30% - 64 из 213) различной степени, при этом в 3-х наблюдениях после родоразрешения зарегистрирована

гипотрофия плода. Следует подчеркнуть высокую распространенность в анализируемой группе преэклампсии различной степени тяжести, как одного из значимых жизнеугрожающих осложнений беременности, – 54 установленных диагноза (25,4%). А у одной из беременных с сопутствующим ожирением была диагностирована эклампсия, что явилось показанием для экстренного родоразрешения путем операции КС в связи с угрозой летального исхода. В небольшом проценте случаев в диагноз были вынесены угроза прерывания беременности и угроза преждевременных родов (ПР) – 3,8% и 4,7%, соответственно. У 12 беременных (5,6%) было выявлено многоводие, немного чаще – в 18 случаях (8,5%), регистрировалось маловодие. Структура осложнений течения беременности представлена на рисунке 8.



**Рисунок 8.** Осложнения течения беременности у женщин с ГСД.

На основании медицинской документации 213 женщин, родоразрешившихся в роддоме № 8, проведен анализ основных исходов беременности (рисунок 9). Для большинства женщин (77,46%) беременность завершилась естественными срочными родами. КС в исследуемой группе проводилось в 22,5% случаев, при этом в части случаев (20 случаев – 9,39% из общей группы) показанием к данному методу родоразрешения послужило наличие рубца на матке в связи с ранее применявшимся оперативным родоразрешением. В 28 (13,5%) случаях КС применялось впервые. Среди осложнений течения родов, обосновывающих применение оперативного родоразрешения, можно отметить слабость родовой деятельности (8,45% случаев из общей группы рожениц), а

также длительный безводный период из-за ПИОВ – у 58 (27,2%) женщин. Несмотря на умеренную гипергликемию в дебюте ГСД и проводимое лечение, у многих беременных развивались значимые осложнения в процессе родоразрешения. Преждевременные роды отмечались в 1 случае из 213 (0,47%). С целью оценки показателей родового травматизма также проанализированы данные историй родов. Почти у половины женщин (41,8%) роды осложнились разрывами ОМТ различной степени, из которых преобладающую часть составляли разрывы промежности (29,11%), и реже – разрывы влагалища и шейки матки (9,39% и 26,09% случаев, соответственно).



**Рисунок 9.** Осложнения течения родов у женщин с ГСД

Таким образом, у беременных женщин с ГСД, в структуре осложнений беременности чаще всего наблюдалась ФПН и преэклампсия. Родоразрешение в большинстве случаев производилось естественным путем, КС применялось в 27,2% случаев. Основными осложнениями в родах были разрывы ОМТ, преждевременное излитие околоплодных вод и слабость родовой деятельности.

С учетом установленных закономерностей проведен корреляционный анализ особенностей течения беременности с суммарным риском акушерских и перинатальных осложнений при ГСД. Выявлено, что с суммарным риском негативных исходов родов связано наличие многоводия в период беременности (коэфф. V Крамера 0,2,  $p=0,0004$ , ОШ 2,53 (1,77; 2,63)), а также маловодия (коэфф. V Крамера 0,1,  $p=0,049$ , ОШ 1,75 (1,11; 2,77)). Часто встречающееся осложнение беременности – ФПН, также было связано с увеличением суммарного риска осложнений в родах (коэфф. V Крамера 0,3,  $p=0,00000002$ , ОШ 2,45 (1,9; 3,15)). Наиболее значимо коррелировала с суммарным риском осложнений в родах

преэклампсия (коэфф. V Крамера 0,4,  $p=0,00000003$ , ОШ 2,47 (1,5; 4,09)). Из клиничко-анамнестических особенностей, как было упомянуто выше, с суммарным риском осложнений коррелировали отягощенная наследственность по СД и ожирение беременной женщины. Результаты корреляционного анализа особенностей течения беременности, которые могут быть связаны с суммарным риском негативных исходов родов представлен в таблице 12.

**Таблица 12.** Корреляционный анализ суммарного риска развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ГСД

Признак		Многоводие	Маловодие	Плацентарная недостаточность	Преэклампсия	Отягощенная наследственность по СД	Ожирение у матери
Суммарный риск развития акушерских и перинатальных осложнений при ГСД*	<i>Кoeff. V Крамера</i>	0,2	0,1	0,3	0,4	0,2	0,2
	<i>Значение p</i>	0,0004	0,049	0,00000002	0,00000003	0,009	0,0007
	<i>Отн. шансо в (95% ДИ)</i>	2,53 (1,8; 2,6)	1,75 (1,1; 2,8)	2,45 (1,9; 3,15)	2,47 (1,5; 4,1)	1,89 (1,12; 3,17)	1,96 (1,38; 2,79)

\*Суммарный риск развития акушерских и перинатальных неблагоприятных исходов беременности включает: слабость РД, ПР, ПИОВ, родовой травматизм, перинатальные поражения ЦНС, макросомия, РДС плода, ДФ.

**Примечание:** В таблице представлены параметры, статистически значимо коррелирующие с суммарным риском неблагоприятных исходов ГСД в родах.

Таким образом, суммарный риск неблагоприятных исходов родов, включающий слабость родовой деятельности, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, родовой травматизм, перинатальные осложнения, как и предполагалось, в 2,5 раза повышался при наличии многоводия, ФПН и преэклампсии, и почти двукратно увеличивался при наличии отягощенной наследственности по СД, сопутствующего ожирения и маловодия.

### 3.1.5. Перинатальные исходы при ГСД

Известно, что ГСД ассоциирован с развитием осложнений не только со стороны матери, но и плода и новорожденного. В табл. 13 представлены основные характеристики новорожденных и перинатальные исходы, демонстрирующие выраженные отклонения от общепопуляционных показателей. Так, в частности, несмотря на то, что масса плода при рождении, в среднем, составляла  $3516,9 \pm 444$  (ДИ 95% 3457-3576) грамм (г), частота родов крупным плодом (4000 г и более) составила 16,43% (35 из 213), что могло играть роль в высокой частоте родовых травм, как со стороны беременной, так и плода. Проведенный нами корреляционный анализ клинико-анамнестических и лабораторных особенностей выявил статистически достоверную связь гестационной прибавки массы тела беременных женщин с массой тела новорожденных ( $r=0,2$ ,  $p<0,05$ ).

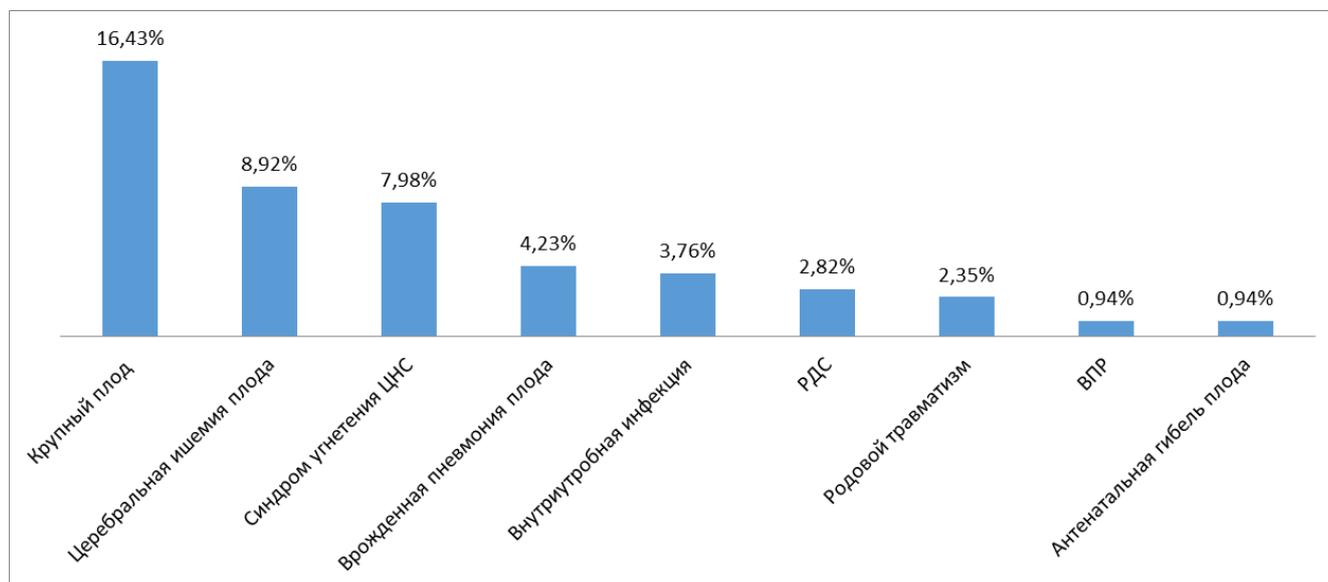
При ранней оценке состояния новорожденного, проводимой по шкале Апгар в 1 и 5 минуте после рождения, получены средние значения  $7,85 \pm 0,44$  (ДИ 95% 7,79-7,9) и  $8,7 \pm 0,62$  (ДИ 95% 8,62-8,75), соответственно. У 31 из 213 новорожденных (30,1%) на 1-й минуте жизни зарегистрировано менее 8 баллов по шкале Апгар, из которых 6 и 7 баллов, как правило требующих мероприятий по интенсивной терапии новорожденных, имели 17,4% и 12,7% детей, соответственно. На 5-й минуте жизни 7 и 8 баллов по Апгар имели 7,5% и 15,5% новорожденных, соответственно. Это свидетельствует о значимом влиянии ГСД на состояние плода. Обращает на себя внимание высокая частота перинатального поражения ЦНС, суммарно составившая 16,9% случаев, из которых синдром угнетения ЦНС наблюдался в 7,98% случаев, церебральная ишемия плода – в 8,92% наблюдений. Также проведен анализ родового травматизма плода, как традиционно ожидаемого перинатального осложнения ГСД. У 3 новорожденных развилась кефалогематома, в 2 случаях произошел перелом ключицы. Другими неблагоприятными перинатальными последствиями для младенцев были: РДС у 6 новорожденных (2,82%), также в 10 случаях

отмечено транзиторное тахипноэ (4,69%), врожденные пороки развития зафиксированы у 2 новорожденных. Кроме того, в некоторых случаях была установлена врожденная пневмония плода – 4,23%, либо внутриутробная инфекция без очага (в 3,76%), определяющие тяжесть состояния новорожденных. Перинатальная смертность составила менее 1% - 2 случая в анализируемой группе.

**Таблица 13.** Основные характеристики и перинатальные исходы у новорожденных, рожденных от матерей с ГСД

<b>Основные показатели, n = 213</b>	<b>Средние значения и частота встречаемости</b>
Билирубин, мкмоль/л	36 [30; 79]
Масса плода при рождении, г	3516,9±444 (ДИ 95% 3457-3576)
Крупный плод (4000 г и более)	16,43% (n=35)
Апгар 1 минута	7,85 ± 0,44 (ДИ 95% 7,79-7,9)
- Апгар 6	17,4% (n=4)
- Апгар 7	12,7% (n=27)
- Апгар 8	84,03% (n=179)
- Апгар 9	1,5% (n=3)
Апгар 5 минута	8,7±0,62 (ДИ 95% 8,62-8,75)
- Апгар 7	7,5% (n=16)
- Апгар 8	15,5% (n=33)
- Апгар 9	75,5% (n=161)
- Апгар 10	1,4% (n=3)
Кефалогематома	1,4% (n=3)
Перелом ключицы	0,94% (n=2)
Дистресс-синдром	2,82% (n=6)
Транзиторное тахипноэ	4,69% (n=10)
Врожденные пороки развития	0,94% (n=2)
Синдром угнетения ЦНС	7,98% (n=17)
Церебральная ишемия плода	8,92% (n=19)
Врожденная пневмония плода	4,23% (n=9)
Внутриутробная инфекция без очага	3,76% (n=8)
Антенатальная гибель плода	0,94% (n=2)

Структура перинатальных осложнений при ГСД в анализируемой группе представлена на рис. 10.



**Рисунок 10.** Неблагоприятные перинатальные исходы в анализируемой группе беременных женщин с ГСД.

Корреляционный анализ выявил значимую роль гестационной прибавки массы тела в отношении суммарного риска неблагоприятных последствий для плода и новорожденного. Примечательно, что при гестационном наборе массы тела менее 5 кг суммарный риск неблагоприятных осложнений был достоверно выше (коэфф. V Крамера 0,22,  $p=0,04$ , ОШ (95% ДИ) 2,4 (1,41; 4,11)). Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь неблагоприятных перинатальных исходов с наличием у матери отягощенного анамнеза (коэфф. V Крамера 0,14,  $p=0,03$ , ОШ (95% ДИ) 2,5 (1,37; 4,56)), многоводия (коэфф. V Крамера 0,14,  $p<0,0001$ , ОШ (95% ДИ) 4,84 (2,09; 8,09)) и/или маловодия (коэфф. V Крамера 0,2,  $p=0,0007$ , ОШ (95% ДИ) 3,35 (1,86; 6,03)) в период беременности, ФПН (коэфф. V Крамера 0,12,  $p=0,006$ , ОШ (95% ДИ) 2,13 (1,29; 3,51)), преэклампсии (коэфф. V Крамера 0,2,  $p<0,0001$ , ОШ (95% ДИ) 3,24 (2,06; 5,09)), наличием у матери варикозной болезни (коэфф. V Крамера 0,2,  $p=0,0007$ , ОШ (95% ДИ) 3,35 (1,86; 6,03)) и миопии (коэфф. V Крамера 0,11,  $p=0,009$ , ОШ (95% ДИ) 3,06 (1,56; 6,01)), а также уровнем глюкозы крови новорожденного в первые сутки после родов менее 3,0 ммоль/л (коэфф. V Крамера 0,2,  $p=0,02$ , ОШ (95% ДИ) 1,77 (1,16; 2,7)) и уровнем билирубина новорожденного более 80 мкмоль/л (коэфф. V Крамера 0,2,  $p=0,002$ , ОШ (95% ДИ) 2,54 (1,5; 4,29)) (табл. 14).

**Таблица 14.** Корреляционный анализ суммарного риска развития неблагоприятных исходов для плода при ГСД с различными клинико-лабораторными данными

Признак		ГПВ матери менее 5 кг	ГСД в предыдущую беременность у матери	Варикозная болезнь у матери	Миопия у матери	Преэклампсия	ФПН	Многоводие	Маловодие	Глюкоза новорожде нного менее 3,0 ммоль/л	Билирубин более 80 мкмоль/л
<b>Суммарный риск развития неблагоприятн ых исходов для плода при ГСД*</b>	<i>Коэфф. V Крамера</i>	0,22	0,14	0,2	0,11	0,2	0,12	0,14	0,2	0,2	0,4
	<i>Значение p</i>	0,04	0,03	0,0007	0,009	0,000002	0,006	0,000002	0,0007	0,02	0,002
	<i>Отн. Риск (95% ДИ)</i>	2,4 (1,41; 4,11)	2,5 (1,37; 4,56)	3,35 (1,86; 6,03)	3,06 (1,56; 6,01)	3,24 (2,06; 5,09)	2,13 (1,29; 3,51)	4,84 (2,09; 8,09)	3,35 (1,86; 6,03)	1,77 (1,16; 2,7)	2,54 (1,5; 4,29)

\*Суммарный риск развития неблагоприятных исходов для плода включает: макросомия, родовой травматизм (кефалогематома, перелом ключицы), перинатальное поражение ЦНС, РДС, транзиторное тахипноэ, внутриутробная инфекция без очага, врожденная пневмония, ВПР, антенатальная гибель плода.

**Примечание:** В таблице представлены параметры, статистически значимо коррелирующие с суммарным риском неблагоприятных исходов для плода и новорожденного при ГСД.

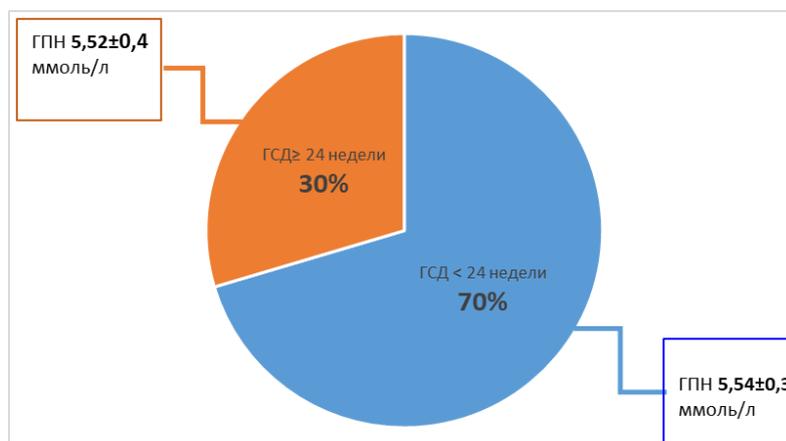
Представленные данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии ГСД не только на течение беременности, но и на суммарные риски развития осложнений и у беременной, и у плода.

С целью изучения причины столь высокой распространенности перинатального поражения ЦНС была проанализирована гликемия новорожденных в раннем неонатальном периоде. Выявлено, что контроль глюкозы проводился 169 из 213 новорожденных (79%). Следует отметить, что медиана гликемии на 1-3 сутки после родов у новорожденных составила 3,5 [3,1; 4,1] ммоль/л, при средней медиане гликемии матери 5,3 [4,9; 5,9] ммоль/л. Однако, у части новорожденных имела место неонатальная гипогликемия, характеризующаяся снижением концентрации глюкозы <2,6 ммоль/л, которые возможно объясняют развитие неврологических нарушений у ребенка. При этом по данным первичной медицинской документации диагноз неонатальной гипогликемии не был установлен ни одному новорожденному. При анализе доступных данных лабораторных исследований установлено, что гипогликемия развивалась у 6% (10) новорожденных детей. При этом у 7 из 10 новорожденных с неонатальной гипогликемии в документации зафиксирована церебральная ишемия, а 5 из них в диагноз вынесен синдром угнетения ЦНС. Уровень глюкозы венозной плазмы менее 2,6 ммоль/л в одном случае зафиксирован у ребенка, рожденного от матери с гликемией более 7,0 ммоль/л сразу после родов, что не исключает наличие выраженной гипергликемии в предродовом и родовом периоде. В остальных случаях неонатальной гипогликемии материнские послеродовые показатели глюкозы находились в диапазоне 3,9-5,9 ммоль/л.

### **3.1.6 Особенности течения и исходов беременности в зависимости от срока манифестации ГСД**

Основным фактором риска и патогенетическим звеном развития ГСД рассматривается ИР, формирующаяся на фоне физиологической беременности, однако механизмы развития нарушений углеводного обмена на разных сроках беременности могут существенно отличаться. Развитие ГСД на ранних и более поздних сроках беременности несомненно влечет за собой различную продолжительность гипергликемической нагрузки, возможно играющую роль в формировании патологии беременности и диабетической фетопатии, что подтверждает целый ряд исследований [114, 115]. В связи с этим для оценки особенностей течения беременности при ГСД в зависимости от срока манифестации заболевания включенные в анализ беременные были разделены на 2 группы: в 1-й группе диагноз был

выставлен на основании гипергликемии натощак на относительно ранних сроках беременности (<24-й недели гестации, в рамках 1 фазы скрининга), n=359, во 2-й группе ГСД был выявлен  $\geq$  24-й недели гестации (в рамках 2 фазы скрининга), n= 151 (рис. 11).



**Рисунок 11.** Распределение групп по сроку манифестации ГСД и уровень ГПН в группах в дебюте заболевания.

Были сопоставлены клинико-anamнестические, лабораторные параметры, особенности течения беременности и развитие осложнений в данных группах. Проведен сравнительный и корреляционный анализ взаимосвязи качественных признаков у женщин с ранним и поздним выявлением ГСД. Основные клинико-anamнестические и лабораторные данные, достоверно различающие данные группы, представлены в таблице 15.

**Таблица 15.** Клинико-anamнестические и лабораторные параметры в зависимости от срока развития ГСД

Признак	1-я группа n=359	2-я группа n=151	Коэффициент V Крамера	р- значение
Возраст менее 25 лет	8,1% (n=21)	3,3% (n=5)	0,1	0,049
ГПВ 10-15 кг	42,4% (n=67)	26,8% (n=15)	0,2	0,049
ГПВ более 15 кг	24,1% (n=38)	42,9% (n=24)	0,2	0,01
Крупный плод в анамнезе	7,8% (n=28)	2,6% (n=4)	0,1	0,03

ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл	19,5% (n=55)	11,1% (n=12)	0,13	0,049
Глюкоза женщины после родов, ммоль/л	5,47± 0,93	5,1±0,84	-	0,03

**Примечание:** В таблице представлены параметры, продемонстрировавшие статистически значимую разницу.

По данным представленных результатов анализа видно, что более ранняя манифестация ГСД была характерна для женщин более молодого возраста, менее 25 лет (42,4% vs 26,8%, коэфф. V Крамера 0,1,  $p < 0,05$ ), с более часто встречающейся тиреоидной гипопункцией, отмечена корреляция уровня ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл с развитие ГСД на сроке менее 24 недель гестации (коэфф. V Крамера 0,13,  $p=0,049$ ). Для более раннего развития заболевания была характерна умеренная ГПВ (10-15 кг) (коэфф. V Крамера 0,2,  $p=0,049$ ), а также факт формирования крупного плод в анамнезе женщин в предыдущие беременности (7,8% vs 2,6%, коэфф. V Крамера 0,1,  $p < 0,05$ ). Уровень гликемии в послеродовом периоде был достоверно выше ( $5,47 \pm 0,93$  vs  $5,1 \pm 0,84$  ммоль/л,  $p=0,03$ ), хотя сохранялся в пределах нормального диапазона. В то же время более поздний манифест углеводных нарушений был ассоциирован с более выраженной гестационной прибавкой массы тела, более 15 кг (42,4% vs 26,8%, коэфф. V Крамера 0,2,  $p < 0,05$ ), что может быть связано с ведущей ролью в механизме развития ГСД именно нарастания ИР на этих сроках беременности.

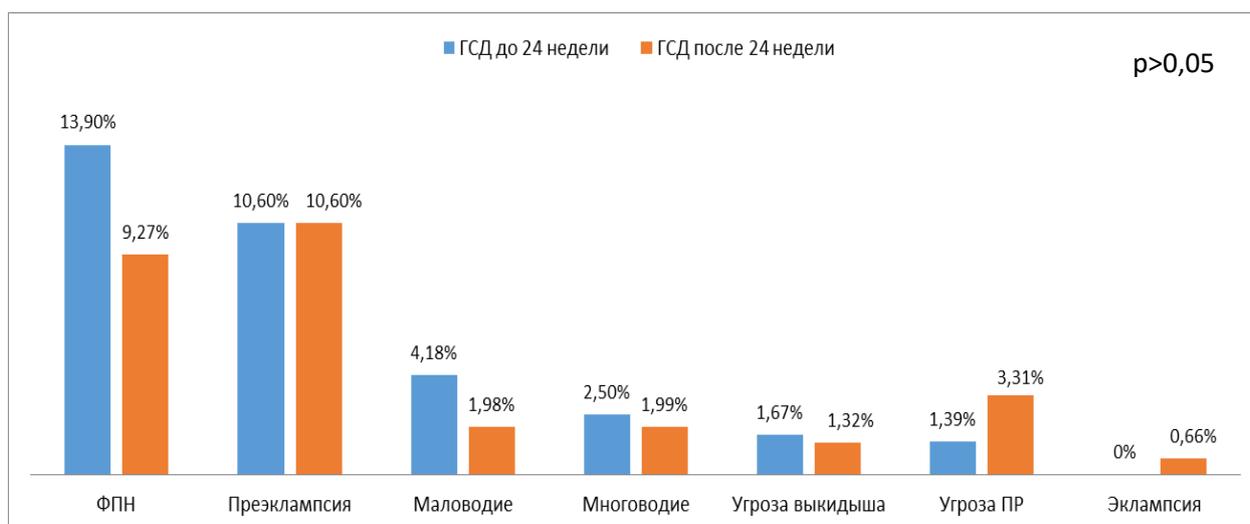
Для оценки влияния срока развития ГСД в период беременности, и, соответственно, длительности потенциально негативного влияния гипергликемии на течение беременности и развивающийся плод был проведен сравнительный анализ исходов и осложнений гестации в зависимости от срока манифестации ГСД (таблица 16).

**Таблица 16.** Сравнительный анализ осложнений беременности у женщин с ГСД в зависимости от срока манифестации заболевания

Осложнения беременности	1-я группа n=359	2-я группа n=151	Значение p
ФПН	13,9% (n=50)	9,3% (n=14)	0,4
Преэклампсия	10,6% (n=38)	10,6% (n=16)	0,3
Эклампсия	0	0,7% (n=1)	0,3
Угроза ПР	1,39% (n=5)	3,31% (n=5)	0,15
Угроза выкидыша	1,67% (n=6)	1,32% (n=2)	0,77

Многоводие	2,5% (n=9)	1,99% (n=3)	0.72
Маловодие	4,18% (n=15)	1,98% (n=3)	0.22

В целом, отмечена тенденция к более частому развитию осложнений гестации при более ранней манифестации ГСД (рис.12), однако при детальном сравнении особенностей течения беременностей в данных группах статистически значимой разницы не получено. Таким образом, полученные данные позволяют говорить об отсутствии существенного влияния срока развития ГСД на течение беременности.



**Рисунок 12.** Особенности течения беременности в зависимости от срока манифестации ГСД.

При последующем анализе исходов, представленном в табл.17, проведена сравнительная оценка исходов беременности и родов у женщин в группах по сроку выявления ГСД. При детальном анализе статистически значимых различий по отдельным показателям не получено. Однако суммарный риск неблагоприятных исходов беременности у матери и плода достоверно выше оказался в группе более ранней манифестации ГСД (31,8%) по сравнению со 2-й группой (23,2%) (p=0,049).

**Таблица 17.** Сравнительный анализ неблагоприятных исходов беременности у женщин с ГСД в зависимости от срока манифестации

Исходы беременности	1-я группа n=159	2-я группа n=54	Значение p
Макросомия плода	15,1% (n=24)	18,5% (n=12)	0.5

Разрывы промежности	31,4% (n=50)	22,2% (n=12)	0,2
Разрывы шейки матки	3,14% (n=5)	1,85% (n=1)	0,6
Разрывы влагалища	11,3% (n=8)	5,56% (n=3)	0,2
Кесарево сечение	10,7% (n=17)	20,4% (n=11)	0,07
Родовой травматизм плода	3,14% (n=5)	0	0,2
РДС	3,77% (n=6)	0	0,1
Церебральная ишемия плода	10,1% (n=16)	5,56% (n=3)	0,3
Синдром угнетения ЦНС	8,81% (n=14)	5,56% (n=3)	0,4
ПИОВ	30,2% (n=48)	18,5% (n=10)	0,1
Слабость РД	9,43% (n=15)	5,56% (n=3)	0,4
ПР	0	1,85% (n=1)	0,08
Суммарный риск неблагоприятных исходов*	31,8% (n=114)	23,2% (n=35)	<b>0,049</b>

\*Суммарный риск неблагоприятных исходов включает: макросомия, разрывы промежности, разрывы шейки матки, разрывы влагалища, КС, родовой травматизм плода, РДС плода, церебральная ишемия плода, синдром угнетения ЦНС, ПИОВ, слабость РД, ПР.

По результатам сравнительного анализа большинство осложнений течения беременности и неблагоприятные исходы родов были сопоставимы в обеих группах, однако отмечена убедительная тенденция к более частому развитию ПИОВ, слабости РД, разрывов ОМТ, перинатального поражения ЦНС при ранним манифесте ГСД, в то время как КС и макросомия плода чаще регистрировались в группе более позднего выявления ГСД. (рис. 13)



**Рисунок 13.** Неблагоприятные исходы беременности у женщин с ГСД в зависимости от срока манифестации.

Для более углубленного изучения взаимосвязи суммарного риска развития осложнений со сроками развития ГСД, все беременные были разделены на несколько групп в зависимости от срока выявления ГСД: менее 10 недель гестации, 10-15 недель, 16-23 недели, 24-31 недель, 32 и более недель. Проведен корреляционный анализ взаимосвязи качественных признаков, который продемонстрировал, что выявление ГСД на сроке 24-31 недель ассоциируется с наиболее низким суммарным риском. (табл. 18).

**Таблица 18.** Суммарный риск развития неблагоприятных исходов в зависимости от срока манифестации ГСД

Признак	Срок манифестации ГСД					Коэфф. V Крамера	значение p
	<10 недель	10-15 недель	16-23 недель	<b>24-31</b> недель	32 и более недель		
суммарный риск неблагоприятных исходов при ГСД	32.5% (n=25)	34.2% (n=67)	25.6% (n=22)	<b>20.8%</b> (n=26)	34.6% (n=9)	0,125	0,01

Таким образом, выявление ГСД и, соответственно, начало терапевтических вмешательств, на сроке 24-31 недели гестации, по данным анализа, было связано с

наименьшим риском развития неблагоприятных исходов при ГСД. Что подтверждает значимость выполнения ПГТТ именно в этот интервал гестационного срока, так как своевременное выявление нарушений углеводного обмена на указанном сроке беременности может играть важную роль в профилактике осложнений ГСД.

### 3.1.7 Особенности течения и исходов беременности в зависимости от уровня глюкозы в дебюте ГСД

В 2022 году обновленные рекомендации Американской диабетической ассоциации инициировали возможное изменение подходов к выявлению ГСД, допуская возможность использования как одноэтапного, так и двухэтапного селективного подхода в диагностике ГСД. Более того, обсуждается диагностическая значимость более высокого порогового уровня ГПН при установлении диагноза ГСД - 5,3 ммоль/л и более [36]. При этом остается неутонченной диагностическая и клиническая значимость более низкого порогового уровня ГПН более 5,1 ммоль/л, так как появились новые данные об относительно низких рисках развития неблагоприятных исходов при столь незначимом отклонении гликемии и использовании строгих критериев определения женщин в группу медицинского наблюдения при ГСД. [12].

С целью оценки влияния уровня ГПН при диагностике ГСД и, соответственно, выраженности потенциально негативного влияния гипергликемии на течение беременности и развивающийся плод проведен сравнительный анализ исходов и осложнений гестации в зависимости от гликемии в дебюте ГСД. Все беременные были разделены на 2 группы по уровню гликемии. 1-ю группу составили беременные, у которых ГПН на момент диагностики ГСД составила менее 5,3 ммоль/л (n=54), 2-я группа включила женщин с ГПН  $\geq 5,3$  ммоль/л в дебюте заболевания (n=138). Результаты анализа представлены в табл. 19.

**Таблица 19.** Сравнительный анализ осложнений течения и исходов беременности в зависимости от уровня гликемии в дебюте ГСД

Признак	1-я группа n=54	2-я группа n=138	р-значение
ФПН	13.4% (n=17)	12% (n=39)	0,7
Преэклампсия	7.9% (n=10)	11.4% (n=37)	0,3

Угроза ПР	3.1% (n=4)	1.9% (n=6)	0,4
Угроза прерывания беременности	2.4% (n=3)	1.2% (n=4)	0,4
Многоводие	0.8% (n=1)	3.1% (n=10)	0,2
Маловодие	3.9% (n=5)	3.7% (n=12)	0,9
Макросомия	16.7% (n=9)	16.7% (n=23)	0,7
Разрывы ОМТ	40,7% (n=22)	37,7% (n=52)	0,6
Кесарево сечение	18.5% (n=10)	23.2% (n=32)	0,5
ПИОВ	22.2% (n=12)	29% (n=40)	0,3
слабость РД	9.3% (n=5)	9.4% (n=13)	0,4
РДС плода	1.9% (n=1)	3.6% (n=5)	0,5
Суммарный риск развития неблагоприятных исходов	57.4% (n=31)	68.8% (n=95)	0,1

Результаты анализа демонстрируют, что статистически достоверной разницы в развитии осложнений течения беременностей и неблагоприятных исходов родов между группами с разным уровнем глюкозы в дебюте ГСД не выявлено, что не позволяет говорить об отсутствии значимости минимального порогового значения ГПН при диагностике ГСД  $\geq 5,1$  ммоль/л в отношении последующих потенциальных негативных исходов. По некоторым показателям отмечается статистически не значимая тенденция к более частому выявлению преэклампсии, ПИОВ, КС и многоводия в группе более высокой гликемии в дебюте заболевания (рис. 14).



**Рисунок 14.** Неблагоприятные исходы беременности у женщин с ГСД в зависимости от уровня глюкозы в дебюте заболевания,  $p > 0,05$ .

Полученные нами данные не подтверждают целесообразность изменения критериев, в связи с сопоставимой частотой развития большинства осложнений и неблагоприятных исходов в группе исходного ГПН 5,1-5,2 ммоль/л по сравнению с группой более высокой гликемии. Таким образом, изменение порогового значения ГПН до 5,3 ммоль/л может привести к высокой частоте невыявленных случаев нарушений углеводного обмена и ассоциированных с ними осложнений для беременных и их потомства.

### Резюме ретроспективной части исследования

Таким образом, заключая первую часть исследования, следует подчеркнуть, что портрет беременной женщины с ГСД в настоящее время претерпевает радикальные изменения, сдвигается классическая концепция определения факторов риска развития ГСД и его осложнений, что на сегодняшний день безусловно подтверждает необходимость проведения скрининговых мероприятий в когорте беременных женщин.

Ретроспективный анализ исследования позволил установить цифру распространенности ГСД в ЮВАО г. Москвы, которая составила 10,2%: число

завершившихся беременностей за 2019 год составило 5000, из которых 510 женщинам был диагностирован ГСД (в анализ не включались беременные с прервавшейся беременностью). Диагноз устанавливался преимущественно на основании ГПН, на относительно ранних сроках беременности, медиана значений которых составила 14 недель гестации. Более 70% случаев ГСД было диагностировано в рамках 1-й фазы диагностики углеводных нарушений у беременных (на сроке <24 недель).

При оценке роли факторов риска, из большого спектра проанализированных данных наиболее значимыми оказались ожирение и отягощённый анамнез: 23,5% и 40,7% встречаемости в анализируемой группе. Данные факторы риска были ассоциированы с риском развития неблагоприятных исходов беременности. Также обращает на себя внимание высокая частота гипотиреоза в анализируемой группе, которая составила 10%.

При анализе исходов гестации выявлен высокий процент осложнений течения и неблагоприятных исходов беременности как для самой женщины, так и для плода, значительно превышающий общепопуляционные показатели, что подтверждает значимость ГСД в развитии негативных осложнений. Наиболее часто развивающимися осложнениями со стороны матери по нашим данным стали ФПН (30%), преэклампсия (25,4%) и разрывы органов малого таза, а для плода, как и ожидалось, макросомия (16,43%) и, что особенно обращает на себя внимание, перинатальное поражение ЦНС (16,9%). Стоит отметить, что контроль глюкозы крови проводился лишь 70% новорожденным, рожденным от матери с ГСД, из которых у 6% развивалась неонатальная гипогликемия, в большинстве своем сопровождавшаяся признаками перинатального поражения ЦНС. Таким образом, своевременное выявление и лечение ГСД играет важную роль в обеспечении рождения здорового потомства и профилактики осложнений.

ГСД, манифестировавший в 1-й и 2-й половине беременности отличался, по-видимому, патогенетическими механизмами развития, однако с точки зрения влияния на течение беременности и исходы, статистически значимой разницы в разных группах по сроку выявления заболевания не выявлено. Отмечена статистически недостоверная тенденция к более частому развитию некоторых осложнений в группе раннего развития ГСД, что подчеркивает необходимость проведения скрининговых мероприятий с 1 триместра беременности.

При сравнении особенностей течения беременности и исходов у женщин с минимальным превышением ГПН выше пороговых значений (5,1-5,2 ммоль/л) с группой более выраженного превышения (5,3 ммоль/л и более) статистически достоверных отличий не выявлено, более того, большинство показателей было абсолютно сопоставимо, что

подтверждает значимость использования актуальных в настоящее время в нашей стране критериев определения ГСД.

## 3.2. Проспективный этап исследования

### 3.2.1 Общая характеристика группы проспективного наблюдения

В группу проспективного наблюдения вошли преимущественно беременные в возрасте 30 лет и более (71,4%), женщины младше 30 лет (19-29) составили 28,6% группы, средний возраст включенных в исследование женщин составил  $32,05 \pm 5,6$  лет. Общая характеристика группы представлена в таблице 20. В целом, на момент наступления беременности женщины имели нормальный ИМТ, медиана значений которого составила 23,3 [20,7; 27,7] кг/м<sup>2</sup>. Средний исходный вес на момент наступления беременности включенных в исследование женщин составил 63,2 [55; 74] кг. Ожирение было отмечено лишь у 14,3% женщин на момент наступления беременности, но в 36,6% случаев женщины имели избыточную массу тела (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>). Гестационная прибавка массы тела, в целом, соответствовала общепопуляционным рекомендованным показателям, медиана значений ГПВ в анализируемой группе составила 11 [8;15] кг. Чаще всего ГСД диагностировался в 1-м (52,7%) или 2-м (39,6%) триместре беременности по уровню глюкозы венозной плазмы натощак, медиана срока беременности на момент установки диагноза составила 12 [8; 24] недель. Медиана уровня глюкозы венозной плазмы натощак на момент постановки диагноза ГСД составила 5,3 [5,2; 5,7] ммоль/л, HbA1c - 5,3 [5,1; 6,0] %. Вклад ПГТТ в диагностику ГСД был незначительный, ГСД в ходе ПГТТ был диагностирован 5 беременным из общей группы (5,5%). С учетом имеющихся данных о различных механизмах развития ГСД в ранние и более поздние сроки гестации проведена оценка частоты развития ГСД в первой и второй половине беременности: на сроке менее 24 недель (в рамках 1-й фазы скрининга) ГСД выявлялся чаще – 71,4% случаев, на сроке 24 и более недель беременности (в рамках 2-й фазы скрининга) – около трети всех включенных в исследование женщин (28,6%). Группы были разделены по сроку выявления ГСД с целью последующего изучения патогенетических особенностей развития, течения и контроля заболевания. Полученное распределение включенных в исследование беременных по сроку гестации согласуется с общей тенденцией к более частому выявлению ГСД в относительно ранние сроки беременности,

продемонстрированной в ретроспективной части настоящего исследования. В 55% случаев беременность для женщин была повторной, немного реже (45%) ГСД развивался у первобеременных.

**Таблица 20.** Общая характеристика беременных женщин с ГСД группы проспективного наблюдения.

<b>Параметр</b>	<b>Значение параметра Общая группа, n=91</b>
<b>Общая характеристика</b>	
Возраст, лет	32,05±5,6
Возрастная группа 19 - 29 лет	28,6% (n=26)
Возрастная группа 30 лет и более	71,4% (n=65)
<b>Антропометрические данные</b>	
Исходная масса тела, кг	63,2 [55; 74]
Исходный ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,3 [20,7; 27,7]
Избыточная масса тела (ИМТ ≥25 кг/м <sup>2</sup> )	36,3% (n=33)
Ожирение на момент наступления беременности (ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	14,3% (n=13)
Гестационная прибавка массы тела, кг	11 [8;15]
<b>Паритет</b>	
Первая беременность	45% (n=41)
Повторная беременность	55% (n=50)
<b>Срок установки диагноза ГСД</b>	
Срок гестации на момент установки диагноза	12 [8; 24]
В 1 триместре (до 13 недель гестации)	52,7% (n=48)
Во 2 триместре (14-26 недель гестации)	39,6% (n=36)
В 3 триместре (27 и более недель гестации)	7,7% (n=7)
В рамках 1 этапа скрининга (менее 24 недель гестации)	71,4% (n=65)
В рамках 2 этапа скрининга (24-32 недели гестации)	28,6% (n=26)
<b>Лабораторные показатели</b>	
Глюкоза венозной плазмы натощак, ммоль/л	5,3 [5,2; 5,7]
HbA1c, % (n=59)	5,3 [5,1; 6,0]

ТТГ, мкМЕ/л (n=76)	1,7 [1,1; 2,4]
Холестерин общий, ммоль/л (n=36)	5,4 [4,2; 6,7]
Общий белок крови, г/л	68,5 ± 5,2
Гемоглобин крови, г/л	119,3±11,1

Таким образом, общая группа исследуемых характеризовалась преимущественно возрастом около 30 лет, нормальной исходной массой тела и ИМТ, умеренной ГПВ и относительно мягкой гипергликемией на момент диагностики ГСД. Полученные данные подтверждают изменение типичного фенотипа женщины с ГСД, что согласуется с результатами анализа первой части нашей работы, и подтверждает значимость проведения универсального скрининга углеводных нарушений в когорте беременных.

### 3.2.2. Коморбидность и факторы риска развития ГСД

Современная концепция раннего выявления ГСД базируется на скрининге ГПН при первом обращении женщины к врачу независимо от наличия факторов риска. Однако в большинстве регламентирующих документов выделяются факторы риска наиболее вероятного выявления ГСД в когорте беременных женщин. Известно, что к ним относятся наличие синдрома поликистозных яичников, ожирения, ранее существовавший ГСД, семейный анамнез СД, или макросомия во время предыдущей беременности. Тем не менее, с целью сохранения настороженности и оценки фенотипических особенностей женщин, предрасположенных к развитию нарушений углеводного обмена, и предотвращения случаев несвоевременной диагностики заболевания, остаётся чрезвычайно важным изучение реальной роли указанных факторов риска в развитии ГСД и течении беременности. При оценке всех возможных факторов риска в анализируемой группе (данные представлены в табл.2й), мы установили, что возраст старше 30 лет был у 71,4% беременных, более чем для половины женщин беременность была повторной (55% включенных в исследование женщин). Среди отягчающих особенностей анамнеза у женщин можно отметить наличие СД у ближайших родственников (46,2%), перенесенный ГСД или его косвенные признаки в личном анамнезе беременных (24,2%), также у части женщин отмечено наличие СПКЯ (7,7%). Обращает на себя внимание низкая частота выявления ожирения – 14,3%, при этом избыточная масса тела ( $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ) на момент наступления беременности отмечена более чем у трети женщин (36,3%) анализируемой группы. Кроме того, отдельно

проанализирована частота избыточной ГПВ, за которую было принято значение 15 и более кг для всей группы, значение составило 18%. Такой типичный фактор риска углеводных и других метаболических гестационных нарушений, как АГ, встречался у 3,3% беременных.

**Таблица 21.** Факторы риска и сопутствующие заболевания у беременных женщин с ГСД

<b>Факторы риска</b>	<b>Частота выявления, n = 91</b>
Возраст $\geq 30$ лет	71,4% (n=65)
Отягощенная наследственность по СД	46,2% (n=42)
Ожирение (ИМТ 30 и более $\text{кг}/\text{м}^2$ ) на момент наступления беременности	14,3% (n=13)
Избыточная ГПВ (более 15 кг)	18% (n=16)
СПКЯ в анамнезе	7,7% (n=7)
Перенесенный ГСД, крупный плод в предыдущие беременности	24,2% (n=22)
Повторная беременность	55% (n=50)
Артериальная гипертензия	3,3% (n=3)
<b>Гипотиреоз:</b>	<b>18,7% (n=17)</b>
- манифестный гипотиреоз	5,5% (n=5)
- субклинический гипотиреоз	13,2% (n=12)
<b>Анемия (Гемоглобин <math>&lt;120</math> г/л по данным общеклинического анализа крови)</b>	<b>36,3% (n=33)</b>

Стоит отметить, что в ходе анализа выявлена высокая частота гипотиреоза у женщин с ГСД - 18,7% случаев, а также анемии (36,3%), преимущественно железодефицитной. Высокий процент выявления гипотиреоза согласуется с полученной в ходе ретроспективного анализа тенденцией.

Таким образом, по частоте встречаемости и значимости среди всех факторов риска после возраста и отягощенной наследственности, на третье место выходит анемия, а далее гипотиреоз и избыточная ГПВ. Полученные данные подтверждают изменение фенотипа ГСД и характеристики факторов риска его развития, что может лечь в основу новой стратегии обследования и ведения беременных женщин.

### 3.3 Патологические аспекты развития ГСД

#### 3.3.1 Функциональное состояние $\alpha$ - и $\beta$ -клеток ПЖЖ и L-клеток кишечника у беременных женщин с ГСД

В настоящее время общепризнанно, что основными причинами развития ГСД является ИР и недостаточность функции  $\beta$ -клеток ПЖЖ. При этом известно, что физиологическая ИР развивается преимущественно со второй половины беременности и прогрессирует с нарастанием срока. Однако, в нашем исследовании установлено, что в настоящее время отмечается явная тенденция к раннему развитию ГСД, начиная с 1-го триместра беременности. Патогенез развития нарушений углеводного обмена на ранних сроках не изучен, в связи с чем проводятся различные работы, направленные на поиск новых механизмов развития ГСД на разных сроках гестации. В связи с патогенетической схожестью с СД 2 типа в качестве одного из возможных патологических звеньев может рассматриваться дефект энтеропанкреатической гормональной оси, проявляющейся в патологии секреции инсулина и глюкагона в островковых клетках ПЖЖ, в том числе связанной с неадекватной секрецией ГПП-1 в L-клетках тонкого кишечника. Однако в настоящее время отсутствуют данные о функциональном состоянии  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток, а также ГПП-1 и динамики их секреции как при физиологической беременности, так и при беременности, осложненной нарушениями углеводного обмена. В связи с чем нами проведено исследование функциональных возможностей  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток ПЖЖ и L-клеток у беременных женщин с ГСД, а также особенности их секреции в ответ на пищевую нагрузку. Для оценки функционального состояния островковых клеток ПЖЖ у беременных с ГСД (n=91) оценивалась динамика секреции инсулина, с-пептида и глюкагона натощак и на фоне нагрузки стандартным завтраком. Для изучения состояния L-клеток тонкого кишечника произведена оценка базального и постпрандиального ГПП-1 так же в ходе нагрузки стандартным завтраком. Гормональный профиль пациентов, включенных в исследование, представлен в табл.22

**Таблица 22.** Гормональный профиль беременных с ГСД

Гормональные показатели	Значение параметра, n=91	Доступные общепопуляционные диапазоны нормы
-------------------------	--------------------------	---

<b>С-пептид (нг/мл)</b>		
Базальный (0 мин)	1,5 [1,17; 2,24]	0,78-5,19
стимулированный ('120 мин)	3,95 [2,87; 5,65]	-
<b>Инсулин (мкМЕ/мл)</b>		
базальный (0 мин)	7,2 [4,96; 12,1]	2,3-26,4
стимулированный ('120 мин)	19,9 [13,5; 33,7]	-
<b>Глюкагон (пг/мл)</b>		
базальный (0 мин)	70,1 [56,2; 100]	30-120
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]	-

По результатам исследования функциональных возможностей островковых клеток ПЖЖ было выявлено: базальный уровень инсулина крови составил 7,2 [4,96; 12,1] мкМЕ/мл, С-пептида - 1,5 [1,17; 2,24] нг/м. Следует отметить, что традиционно ГСД характеризуется гиперинсулинемией, развивающейся компенсаторно в ответ на нарастающую ИР. В связи с чем полученные в нашем исследовании условно нормальные значения инсулина у беременных могут быть связаны с отсутствием выраженной ИР у данных женщин.

Известно, что в генезе СД 2 типа ведущее место занимает гиперглюкагонемия. Глюкагон состоит из 29 аминокислот в одноцепочечном полипептиде с молекулярной массой 3485. Он вырабатывается  $\alpha$ -клетками эндокринной части поджелудочной железы и выводится печенью и почками. Поскольку период полураспада глюкагона составляет всего 3-6 минут, сбор сывороточного глюкагона проводился в пробирку с добавлением ингибитора протеолитического фермента. В литературе представлена информация об интерпретации значений глюкагона крови для общей популяции, по данным Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology (2018 г) [116] – референсный диапазон глюкагона для взрослых людей составляет  $\leq 60$  пг/мл, а по данным Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference [117] – интервал 50-100 пг/мл. В отношении периода беременности на сегодняшний день сведения об интерпретации уровня глюкагона отсутствуют, в связи с чем определение нормдиапазона для беременных представляет сложность. Получено, что медиана значений базального уровня глюкагона крови в нашем исследовании составила 70,1 [56,2; 100] пг/мл.

При оценке состояния L-клеток ПЖЖ в исследуемой группе медиана значений базального уровня ГПП-1 составила 1,16 [0,94; 1,22] нг/мл. Результаты исследования базального ГПП-1 в нашем исследовании радикально отличаются от данных опубликованных работ, в большинстве которых выявлялся минимальный, близкий к нулевым значениям уровень ГПП-1 до пищевой нагрузки. Высокий уровень ГПП-1 натощак у женщин с ГСД может быть связан с изменением функционального состояния L-клеток тонкого кишечника, аналогично физиологическим изменениям состояния  $\beta$ -клеток ПЖЖ, направленное на поддержание нормогликемии у беременных.

Учитывая отсутствие данных по интерпретации значений гормональных показателей инсулина, с-пептида, глюкагона и ГПП-1 в группе беременных, а также патогенетическую схожесть ГСД с СД 2 типа, в качестве контрольной группы были подобраны небеременные пациенты с впервые выявленным СД 2 типа, ранее не получавшие сахароснижающую терапию. Проведен сравнительный анализ гормональных показателей беременных с ГСД (1-я группа, n=91) с гормональным профилем пациентов с впервые выявленным СД 2 типа (2-я группа, n=100) (табл.23).

**Таблица 23.** Сравнение гормонального профиля беременных женщин с ГСД и пациентов с впервые выявленным СД 2 типа

Гормональные показатели	ГСД, n=91	Впервые выявленный СД 2, n=100	Значение p
Инсулин (0 мин), мкМЕ/мл	7,2 [4,96; 12,1]	12,03±0,61 (95% ДИ 10,82 - 13,23)	0,08
Инсулин (120 мин), мкМЕ/мл	19,9 [13,5; 33,7]	19,65 [11,45; 31,55]	0,2
Глюкагон (0 мин), пг/мл	70,1 [56,2; 100]	790 [160; 1370]	<0,0001
Глюкагон (30 мин), пг/мл	61,6 [57,9; 77]	550 [0,38; 1,34]	<0,0001
ГПП-1 (0 мин), нг/мл	1,16 [0,94; 1,22]	0,01 [0,01; 0,01]	0,001
ГПП-1 (30 мин), нг/мл	1,25 [1,04; 2,49]	0,79 [0,2; 2,11]	0,009

По результатам сравнительного анализа выявлено, что уровень инсулина, как базального, так и стимулированного пищевой нагрузкой, в обеих группах был сопоставим,

статистически значимая разница не выявлена. Это говорит о том, что выраженная физиологическая гиперинсулинемия, традиционно ожидаемая при беременности, в анализируемой нами группе не выявлялась, что может быть связано с ранними сроками развития ГСД и отсутствием ИР в данной группе женщин.

Обращает на себя внимание значимая разница в уровне глюкагона у беременных и пациентов с впервые выявленным СД: 70,1 пг/мл [56,2; 100] против 790 [160; 1370] пг/мл в группах, соответственно,  $p < 0,0001$ . Аналогичная разница отмечается и в постпрандиальном значении глюкагона: 61,6 [57,9; 77] пг/мл против 550 [0,38; 1,34] пг/мл, соответственно,  $p < 0,0001$ . Таким образом, выраженная гиперглюкагонемия, наблюдаемая при СД 2 типа, не характерная для беременных женщин с ГСД. Гиперглюкагонемия, несомненно, играет роль в развитии гипергликемии, однако вклад при ранних формах нарушения углеводного обмена, к которым относится ГСД, может быть еще недостаточно выраженным.

При сравнительной оценке активности L-клеток кишечника выявлено, что уровень ГПП-1 как до, так и после пищевой нагрузки у беременных женщин с ГСД значимо превышал показатели пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. ГПП-1 базальный у беременных с ГСД составил 1,16 [0,94; 1,22] нг/мл, а при СД 2 типа 0,01 [0,01; 0,01] нг/мл,  $p = 0,001$ , после пищевой нагрузки: 1,25 [1,04; 2,49] нг/мл и 0,79 [0,2; 2,11] нг/мл, соответственно,  $p = 0,009$ . Выявленное нами значимое превышение базального уровня ГПП-1 по сравнению с показателями ГПП-1 при СД 2 и другими описанными ранее подтверждает возможность изменения физиологического состояния L-клеток в период гестации.

### **3.3.2 Динамика секреции гормонов энтеропанкреатической оси на фоне пищевой нагрузки**

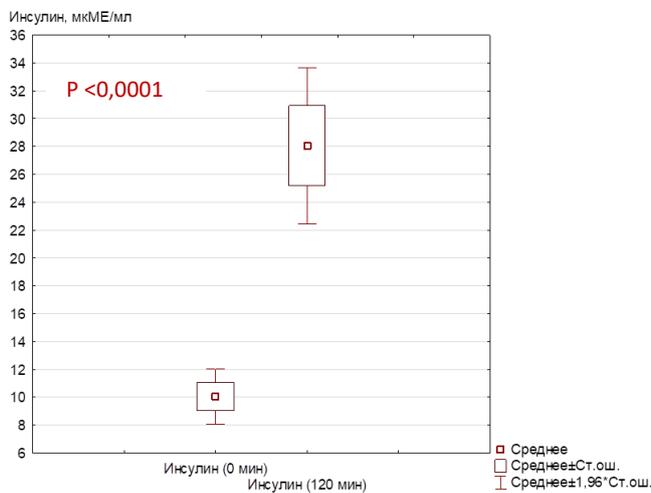
С целью исследования состояния инкретинового ответа, заключающегося в глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина  $\beta$ -клетками ПЖЖ и подавлении секреции глюкагона  $\alpha$ -клетками ПЖЖ под влиянием ГПП-1 на фоне приема пищи, была проведена динамическая оценка указанных показателей в общей анализируемой группе на фоне нагрузки стандартным завтраком (табл. 24). После приема пищи отмечалась достоверная динамика секреции показателей в общей группе: повышение уровня ГПП-1 в крови: ГПП-1 (0 мин.) - 1,16 [0,94; 1,22] нг/мл, ГПП-1 (30 мин.) - 1,25 [1,04; 2,49] нг/мл,  $p < 0,001$ ;  $\Delta$  ГПП-1 0,14 [-0,08; 1,56] нг/мл; снижение секреции глюкагона: глюкагон (0 мин.) - 70,1 [56,2; 100] пг/мл, глюкагон (30 мин.) - 61,6 [57,9; 77] пг/мл,  $p < 0,05$ ;  $\Delta$  глюкагона -1,56 [-24,3; 11,5]; значимый прирост уровня инсулина и с-пептида через 120 мин. после завтрака: для инсулина

- 7,2 [4,96; 12,1] мкМЕ/мл и 19,9 [13,5; 33,7] мкМЕ/мл,  $p < 0,001$ ,  $\Delta$  Инсулина - 10,3 [5,9; 22,1]; с-пептид - 1,5 [1,17; 2,24] нг/мл и 3,95 [2,87; 5,65] нг/мл,  $p < 0,001$ ,  $\Delta$  С- пептида 2,22 [1,37; 3,67].

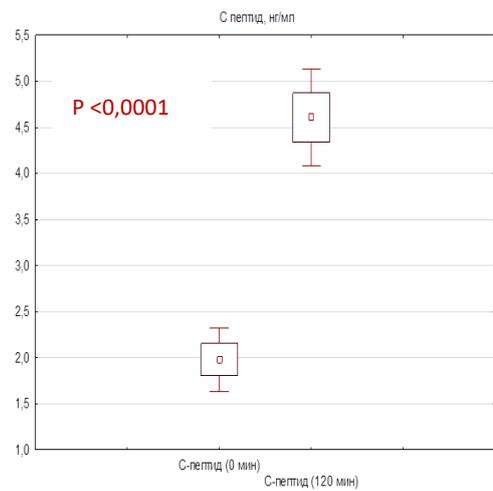
**Таблица 24.** Динамика секреции гормонов на фоне пищевой нагрузки в общей группе

Гормональные показатели	Исходное значение параметра, n=91	$\Delta$ значений параметров (M $\pm$ m)	Достоверность прироста, p
С-пептид (0 мин), нг/мл	1,5 [1,17; 2,24]	2,22 [1,37; 3,67]	<0,0001
Инсулин (0 мин), мкМЕ/мл	7,2 [4,96; 12,1]	10,3 [5,9; 22,1]	<0,0001
Глюкагон (0 мин), пг/мл	70,1 [56,2; 100]	-1,56 [-24,3; 11,5]	0,01
ГПП-1 (0 мин), нг/мл	1,16 [0,94; 1,22]	0,16 [-0,07; 1,6]	0,0002

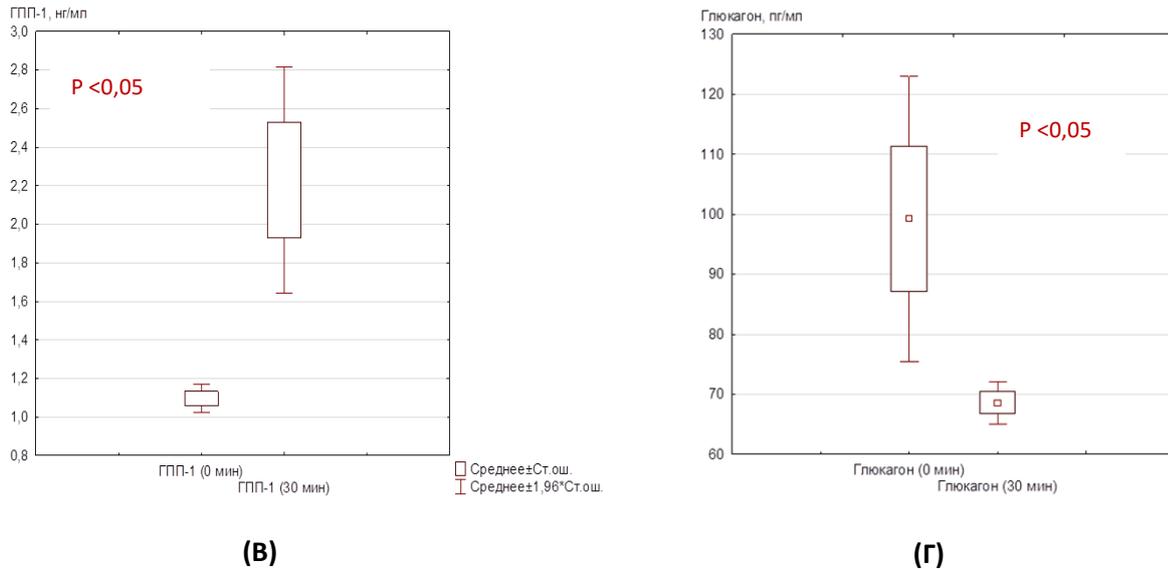
Из полученных нами данных можно сделать вывод, что в целом все беременные характеризовались динамикой показателей состояния  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток ПЖЖ, а также физиологической реакцией L-клеток кишечника в виде повышения ГПП-1 в ответ на поступление пищи, что проявлялось статистически значимым изменением секреции инсулина и с-пептида, глюкагона, а также ГПП-1 в ходе нагрузочного пищевого теста (рис. 15).



(А)



(Б)



**Рисунок 15.** Динамика секреции гормонов  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток ПЖЖ и ГПП-1 в ходе нагрузки стандартным завтраком в общей анализируемой группе: А- динамика секреции инсулина; Б – динамика секреции с-пептида; В – динамика секреции ГПП-1; Г – динамика секреции глюкагона.

### 3.3.3 Особенности функционального состояния $\alpha$ - и $\beta$ -клеток ПЖЖ и L-клеток тонкого кишечника в зависимости от срока манифестации ГСД

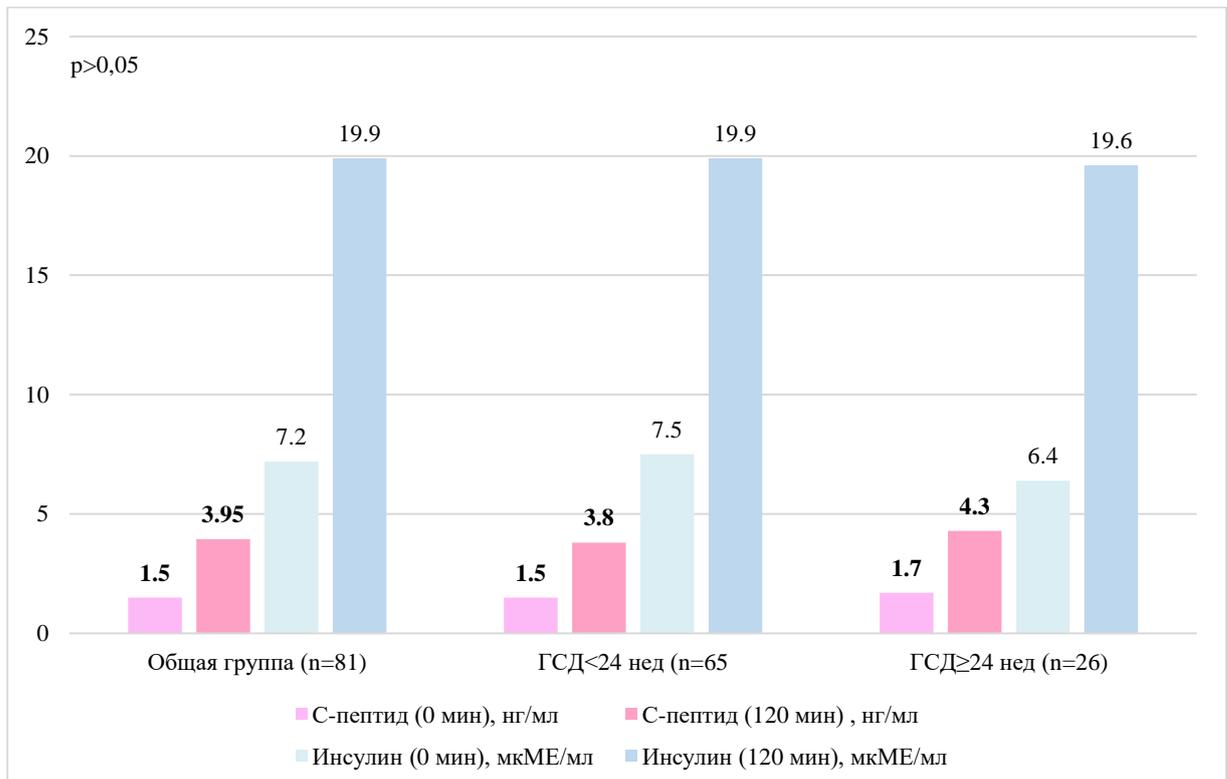
Учитывая сохраняющиеся дискуссии в отношении патофизиологическим механизмов развития ГСД на разных сроках беременности, в том числе при отсутствии влияния прогрессирующей ИР периферических тканей и  $\beta$ -клеток ПЖЖ, мы сочли интересным провести сравнение гормональных показателей, характеризующих состояние  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток ПЖЖ, а также ГПП-1 в зависимости от срока манифестации ГСД. Проведен сравнительный анализ гормонального профиля в группах раннего манифеста ГСД (1-я группа (<24 недель), n=65) и более позднего манифеста ГСД (2-я группа ( $\geq$ 24 недель), n=26). Результаты проведенного анализа представлены в табл. 25.

**Таблица 25.** Сравнительный анализ гормонального профиля в зависимости от срока манифестации ГСД

Гормональные показатели	1-я группа n=65	2-я группа n=26	р-значение
Инсулин (0 мин), мкМЕ/мл	7,5 [5,3; 12,1]	6,4 [4,9; 11,9]	0,4

Инсулин (120 мин), мкМЕ/мл	19,9 [13; 33,7]	19,6 [13,8; 31,2]	0,9
С-пептид (0 мин), нг/мл	1,5 [1,17; 2,02]	1,7 [1,23; 2,48]	0,4
С-пептид (120 мин), нг/мл	3,8 [2,8; 5,6]	4,3 [3,2; 5,5]	0,4
Глюкагон (0 мин), пг/мл	70,9 [57,7; 109,2]	61,7 [46,6; 87]	<b>0,04</b>
Глюкагон (30 мин), пг/мл	61,9 [58,5; 79]	60,9 [56,6; 67,7]	0,4
ГПП-1 (0 мин), нг/мл	1,16 [0,9; 1,21]	1,17 [1,01; 1,2]	0,8
ГПП-1 (30 мин), нг/мл	1,2 [1,02; 2,1]	1,72 [1,1; 3,2]	0,3

В ходе анализа получено, что исходный уровень большинства гормонов у беременных с разным сроком манифестации ГСД был сопоставим, за исключением базального уровня глюкагона. Уровень исходного инсулина в 1-й группе составил 7,5 [5,3; 12,1] мкМЕ/мл, во 2-й - 6,4 [4,9; 11,9] мкМЕ/мл,  $p=0,4$ . Инсулин через 120 минут после пищевой нагрузки оказался практически одинаковым в обеих группах: 19,9 [13; 33,7] мкМЕ/мл и 19,6 [13,8; 31,2] мкМЕ/мл, соответственно,  $p=0,9$ . С-пептид также оказался сопоставим в обеих группах: натощак - 1,5 [1,17; 2,02] нг/мл в 1-й группе и 1,7 [1,23; 2,48] нг/мл во 2-й группе,  $p=0,4$ ; через 120 минут после нагрузки стандартным завтраком - 3,8 [2,8; 5,6] нг/мл и 4,3 [3,2; 5,5] нг/мл в группах, соответственно,  $p=0,4$ . Графическая характеристика динамики показателей инсулина и с-пептида, отражающих функциональную активность  $\beta$ -клеток ПЖЖ, в общей группе и группах в зависимости от срока манифестации ГСД представлена на рис. 16.



**Рисунок 16.** Характеристика уровня инсулина и с-пептида натощак и после пищевой нагрузки.

Уровень ГПП-1 также достоверно не различался в группах разного срока манифестации ГСД ни натощак, ни после пищевой нагрузки: ГПП-1 (0) мин - 1,16 [0,9; 1,21] нг/мл и 1,17 [1,01; 1,2] нг/мл,  $p=0,8$ ; ГПП-1 (30 мин): 1,2 [1,02; 2,1] нг/мл и 1,72 [1,1; 3,2] нг/мл,  $p=0,3$ .

В то же время, уровень глюкагона, характеризующий состояние  $\alpha$ -клеток ПЖЖ, до пищевой нагрузки достоверно выше оказался в группе раннего развития ГСД: 70,9 [57,7; 109,2] пг/мл и 61,7 [46,6; 87] пг/мл,  $p=0,04$ , однако через 30 минут после нагрузки показатели практически выровнялись в обеих группах: 61,9 [58,5; 79] пг/мл и 60,9 [56,6; 67,7] пг/мл, соответственно,  $p=0,4$ . Относительная гиперглюкагонемия, выявленная в 1-й группе беременных, может свидетельствовать о возможном вкладе повышения секреции глюкагона в развитие раннего ГСД.

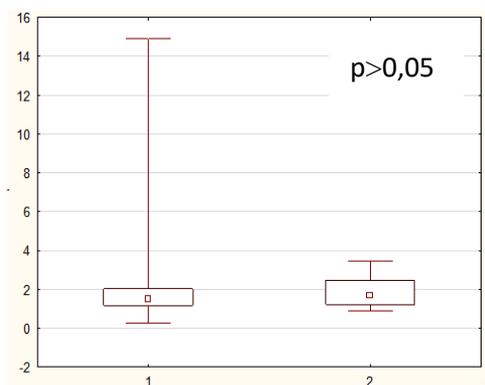
Для оценки значимости динамики секреции гормонов энтероинсулярной оси в ответ на поступление пищи проведен сравнительный анализ прироста уровней инсулина, с-пептида, глюкагона и ГПП-1 в ходе пищевой нагрузки в группах в зависимости от срока манифестации ГСД (1-я группа –  $<24$  недель; 2-я группа –  $\geq 24$  недель). Данные анализа динамики гормональных показателей представлена в табл. 26.

**Таблица 26.** Динамика гормональных показателей на фоне нагрузочного теста в зависимости от срока манифестации ГСД

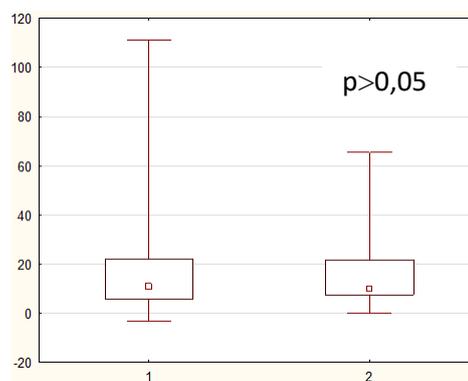
Показатели		$\Delta$ значений Приращение ( $M \pm m$ )	Количество пациентов, у которых значение показателя		Достоверность прироста по группам (биномиальный критерий)
			Снизилось	Увеличилось	
Инсулин	1 группа, n=65	10,8 [5,9; 22,1]	3	62	<b><math>p &lt; 0,0000001</math></b>
	2 группа, n=25	9,9 [7,4; 21,8]	0	25	<b><math>p = 0,0000002</math></b>
	Значение p	0,9			
С-пептид	1 группа, n=65	2,03 [1,15; 3,64]	2	63	<b><math>p &lt; 0,0000001</math></b>
	2 группа, n=25	2,41 [1,74; 3,98]	0	26	<b><math>p = 0,0000001</math></b>
	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	<b>p=0,009</b>
	2 группа, n=25	0,56 [-0,1; 2,1]	10	15	p=0,2
	Значение p	0,4			

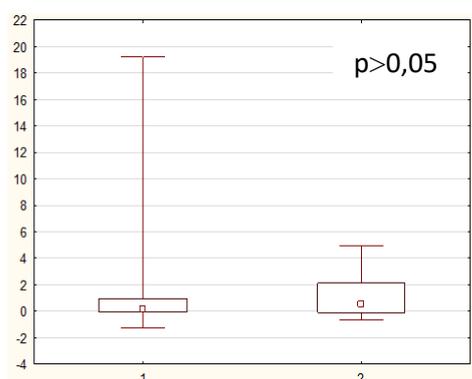
Графическое изображение прироста (подавления) основных гормональных показателей в двух группах представлено на рис 17. 1-я группа – манифестация ГСД <24 нед (n=65), 2-я группа – манифестация ГСД ≥24 нед (n=26)



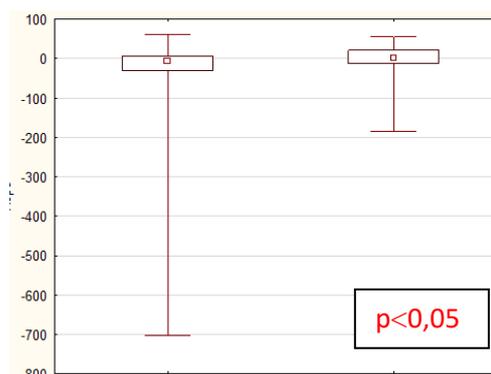
**А) Δ С-пептида**



**Б) Δ Инсулина**



**В) Δ ГПП-1**

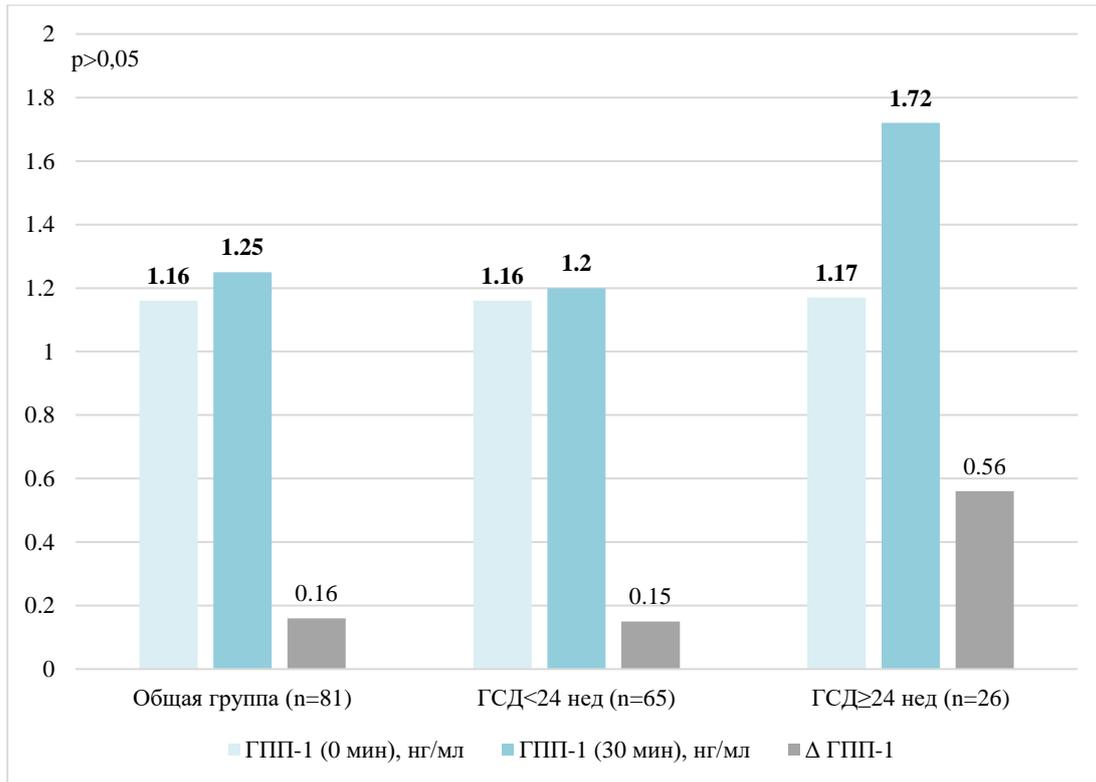


**Г) Δ глюкагона**

**Рисунок 17.** 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.

Полученные данные свидетельствуют о наличии статистически значимого прироста уровня инсулина в группе и раннего и позднего манифеста ГСД:  $\Delta$  инсулина в 1-й группе - 10,8 [5,9; 22,1],  $p < 0,0000001$ , при этом стоит отметить, что у 3 женщин из данной группы отмечилось снижение уровня инсулина в ответ на пищевую нагрузку, во 2-й группе – медиана прироста составила 9,9 [7,4; 21,8],  $p = 0,00000002$ . Схожие данные получены в отношении прироста уровня С-пептида:  $\Delta$  С-пептида в группе раннего развития ГСД составила 2,03 [1,15; 3,64],  $p < 0,0000001$ ; в группе позднего манифеста ГСД прирост составил 2,41 [1,74; 3,98],  $p < 0,0000001$ . При сравнительном анализе выраженности прироста в зависимости от срока манифестации статистически достоверной разницы получено не было ни по приросту инсулина ( $p = 0,9$ ), ни по приросту с-пептида ( $p = 0,4$ ). Полученный результат свидетельствует об отсутствии взаимосвязи срока развития ГСД в период беременности с особенностями состояния  $\beta$ -клеток ПЖЖ.

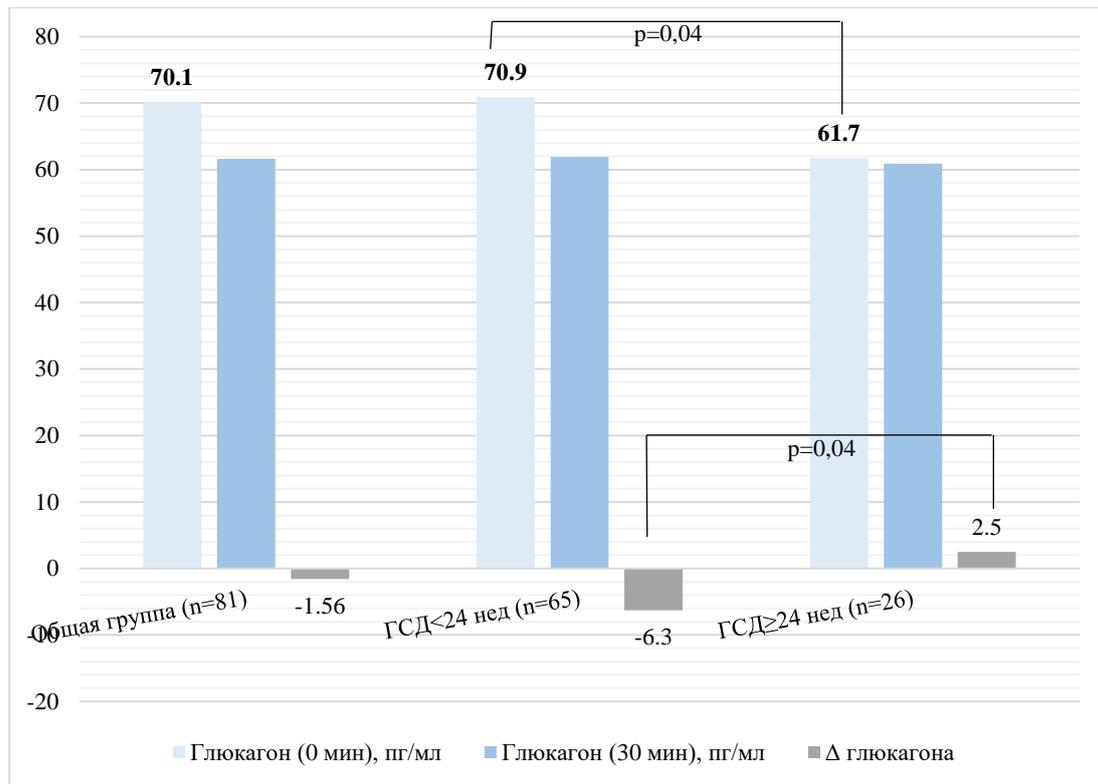
При оценке динамики ГПП-1 в группах выявлен статистически достоверный прирост показателя в 1-й группе:  $\Delta$  ГПП-1 0,15 [-0,07; 0,96],  $p < 0,01$ . В то время как во второй группе, несмотря на более высокий показатель прироста ГПП-1 ( $\Delta$  ГПП-1 составила 0,56 [-0,1; 2,1]), динамика показателя оказалась статистически не достоверной -  $p > 0,05$ , что, по-видимому, связано с неадекватной реакцией L-клеток кишечника почти у половины исследуемых в данной группе. У 10 из 25 беременных данной группы отмечалось парадоксальное снижение ГПП-1 в ответ на пищевую нагрузку. Такая же тенденция к неадекватному инкретиновому ответу была выявлена и в группе раннего развития ГСД, однако в менее значимом количестве случаев (22 из 64). Таким образом, можно заключить, что ГСД характеризуется не только повышением базального уровня ГПП-1, но и нарушением постпрандиальной секреции данного показателя, особенно при более поздней манифестации заболевания. Графическая характеристика динамики ГПП-1 до и после пищевой нагрузки в группах представлена на рис.18.



**Рисунок 18.** Сравнение уровня ГПП-1 натощак и после пищевой нагрузки в зависимости от срока манифестации ГСД

При сравнении уровня глюкагона в группах по сроку манифестации ГСД была получена статистически значимая разница не только по уровню гормона натощак, но и по динамике его секреции. Уровень глюкагона натощак в 1-й и 2-й группах: 70,9 [57,7; 109,2] против 61,7 [46,6; 87], соответственно,  $p=0,04$ . Уровень глюкагона через 30 минут после пищевой нагрузки достоверно не отличался в группах ( $p=0,4$ ). Но при оценке динамики секреции глюкагона в ответ на пищевую нагрузку статистически значимого снижения секреции глюкагона отмечено не было в обеих группах беременных:  $\Delta$  глюкагона в 1-й группе составила -6,296 [-29,053; 7,357],  $p>0,05$ , а  $\Delta$  глюкагона во 2-й группе составила 2,5 [-11,9; 21],  $p>0,05$ . Более того, у большого количества анализируемых женщин отмечался парадоксальный прирост секреции глюкагона: почти у половины беременных в первой группе (26 из 65), а в группе позднего манифеста ГСД - у большинства женщин (16 из 25). Одним из возможных механизмов отсутствия адекватного подавления глюкагона в ходе пищевой нагрузки можно рассматривать неполноценное функционирование инкретиновой оси, связанное с недостаточным подавляющим влиянием ГПП-1 или других инкретинов на  $\alpha$ -клетки ПЖЖ. Это наблюдение полностью согласуется с данными литературы об отсутствии подавления секреции глюкагона в ответ на прием углеводов у лиц с разными формами нарушений углеводного обмена, в частности, нарушенной толерантностью к

глюкозе. Несмотря на отсутствие достоверного снижения секреции глюкагона ни в группе раннего, ни в группе позднего дебюта ГСД, при сравнении изменения показателя в двух группах по сроку манифестации заболевания была выявлена статистически достоверная разница в динамике глюкагона: в 1-й группе отмечено подавление секреции глюкагона, в то время как во 2-й группе получен исключительно парадоксальный прирост показателя:  $\Delta$  глюкагона  $-6,3$   $[-29; 7,4]$  против  $2,5$   $[-11,9; 21]$ , соответственно,  $p < 0,05$ . Сравнение уровня глюкагона и его динамики по группам представлено на рис.19.



**Рисунок 19.** Сравнение уровня глюкагона натощак и после пищевой нагрузки в зависимости от срока манифестации ГСД

Таким образом, динамика секреции инсулина, с-пептида в ходе пищевой нагрузки достоверно не отличалась в зависимости от срока манифестации ГСД, в то время как секреция глюкагона и ГПП-1 зависела от срока беременности на момент развития заболевания. Отсутствие подавления глюкагона и прироста ГПП-1 после углеводной нагрузки может свидетельствовать о большем вкладе гиперглюкагонемии на фоне нарушенной инкретиновой секреции в развитие классической формы ГСД, на сроке беременности  $\geq 24$  недель.

### 3.3.4 Особенности функциональных возможностей $\alpha$ - и $\beta$ -клеток ПЖЖ и L-клеток тонкого кишечника в зависимости от выраженности гипергликемии

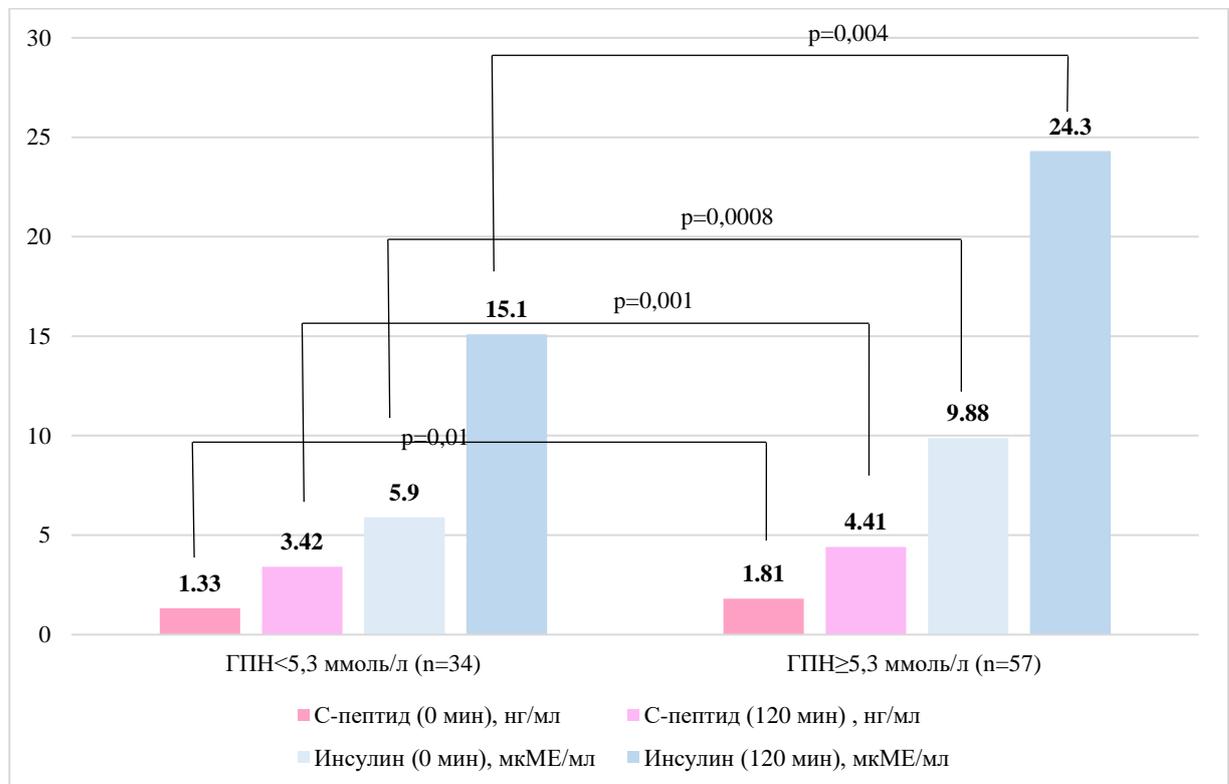
В связи с сохраняющимися вопросами в отношении пороговых значений гипергликемии при беременности и их значимости в развитии осложнений ГСД в нашем исследовании изучены особенности гормонального статуса  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток ПЖЖ и секреции ГПП-1 в зависимости от уровня ГПН в дебюте заболевания. С этой целью был проведен сравнительный анализ гормональных показателей (инсулин, с-пептид, глюкагон, ГПП-1) и динамики их секреции в ходе пищевой нагрузки в группах с разным уровнем ГПН в дебюте ГСД. В 1-ю группу вошли беременные с уровнем ГПН  $<5,3$  ммоль/л ( $n=34$ ), во 2-ю группу – беременные с уровнем ГПН  $\geq 5,3$  ммоль/л ( $n=57$ ). Результаты сравнительного анализа представлены в табл.27

**Таблица 27.** Сравнительный анализ уровня инсулина, с-пептида, глюкагона, ГПП-1 и динамики их секреции в зависимости от ГПН в дебюте ГСД

Гормональные показатели	1-я группа $n=34$	2-я группа $n=57$	р-значение
Инсулин, 0 мин	5,9 [2,59; 8,54]	9,880 [5,75; 13,4]	<b>0,0008</b>
Инсулин 120 мин	15,1 [10,2; 25,6]	24,3 [15,8; 34,5]	<b>0,004</b>
$\Delta$ инсулина	8,33 [5,05; 18]	12,15 [7,25; 24,6]	<b>0,05</b>
С-пептид 0 мин	1,33 [1,03; 1,83]	1,81 [1,38; 2,65]	<b>0,001</b>
С-пептид 120 мин	3,42 [2,65; 4,62]	4,41 [2,95; 6,62]	<b>0,01</b>
$\Delta$ с-пептида	2,01 [1,13; 2,75]	2,51 [1,49 4,01]	0,4
ГПП-1, 0 мин	1,13 [0,8; 1,2]	1,16 [1; 1,2]	0,3
ГПП-1, 30 мин	1,37 [1,12; 2,89]	1,24 [1,01; 2,47]	<b>0,007</b>
$\Delta$ ГПП-1	0,29 [-0,03; 2,1]	0,14 [-0,21; 1,4]	0,4
Глюкагон, 0 мин	80 [57,7; 93,7]	63,7 [56; 100]	0,3
Глюкагон, 30 мин	59,9 [56; 67,2]	62,1 [59,2; 80,5]	0,2
$\Delta$ глюкагона	-12,5 [-29,1; 8,9]	1,4 [-22,6; 11,7]	<b>0,04</b>

Полученные нами данные демонстрируют достоверные различия в уровне большинства гормонов, за исключением глюкагона, в зависимости от выраженности гипергликемии в дебюте заболевания. Базальный уровень инсулина оказался статистически значимо ниже в 1-й группе по сравнению со 2-й группой: 5,9 [2,59; 8,54] против 9,9 [5,75; 13,4],  $p = 0,0008$ .

Уровень инсулина через 120 мин после нагрузки стандартным завтраком также достоверно ниже оказался в 1-й группе: 15,1 [10,2; 25,6] против 24,3 [15,8; 34,5],  $p=0,004$ . Кроме того, достоверно отличался показатель прироста уровня инсулина в ходе пищевой нагрузки: 8,33 [5,05; 18] против 12,15 [7,25; 24,6],  $p=0,05$ . Соответственно, достоверно ниже в 1-й группе оказались и уровни С-пептида как натощак, так и через 120 минут после пищевой нагрузки: натощак - 1,33 [1,03; 1,83] и 1,810 [1,38; 2,65] в 1-й и 2-й группе, соответственно,  $p=0,001$ ; через 120 минут после нагрузки - 3,42 [2,65; 4,62] и 4,41 [2,95; 6,62], соответственно,  $p=0,01$ . Однако при сравнении абсолютных значений прироста с-пептида в группах статистически достоверной разницы не получено:  $\Delta$  с-пептида 2,01 [1,13; 2,75] и 2,51 [1,49; 4,01] в 1-й и 2-й группе, соответственно,  $p=0,4$ . Сравнительный анализ гормонального профиля  $\beta$ -клеток ПЖЖ представлен на рис. 20

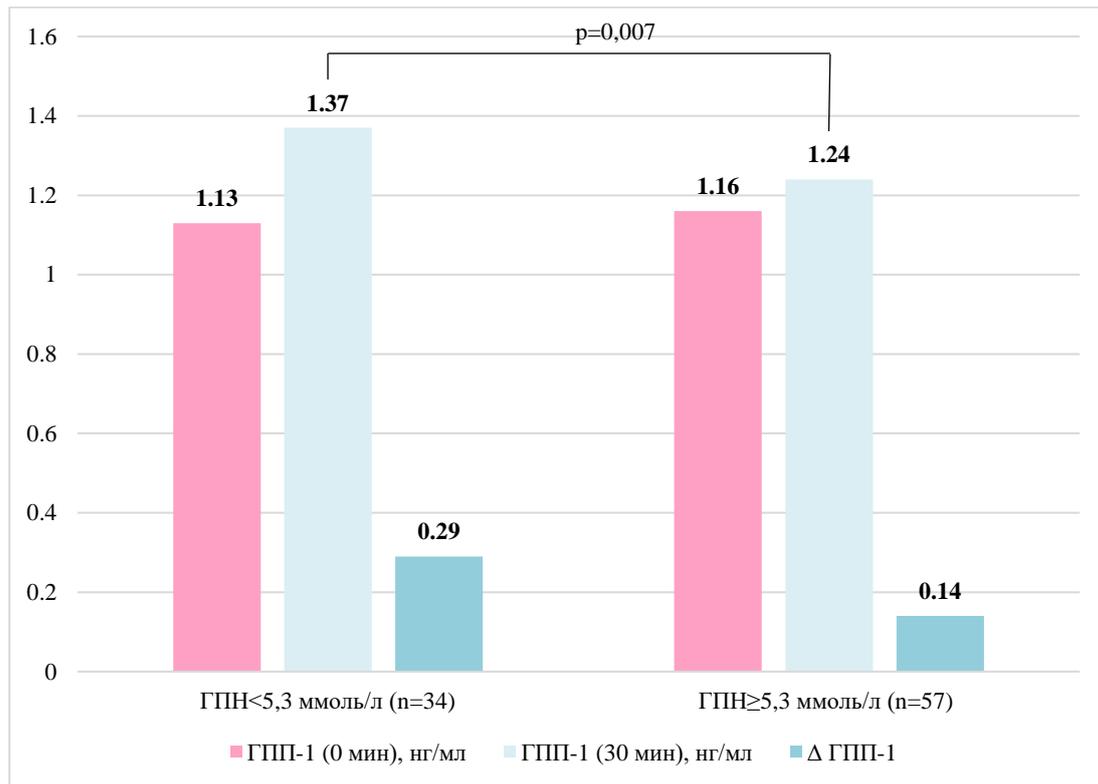


**Рисунок 20.** Сравнение инсулина и с-пептида натощак и после пищевой нагрузки в группах по уровню ГПН в дебюте ГСД

Таким образом, в результате проведенного анализа выявлено, что функциональные резервы  $\beta$ -клеток ПЖЖ, характеризующиеся секрецией инсулина и с-пептида, в целом, были удовлетворительными независимо от уровня ГПН в дебюте ГСД. При этом значения гормонов были достоверно выше в группе более высокой глюкозы на момент постановки

диагноза, что может быть обусловлено более высокой потребностью в инсулине при высоком уровне ГПН.

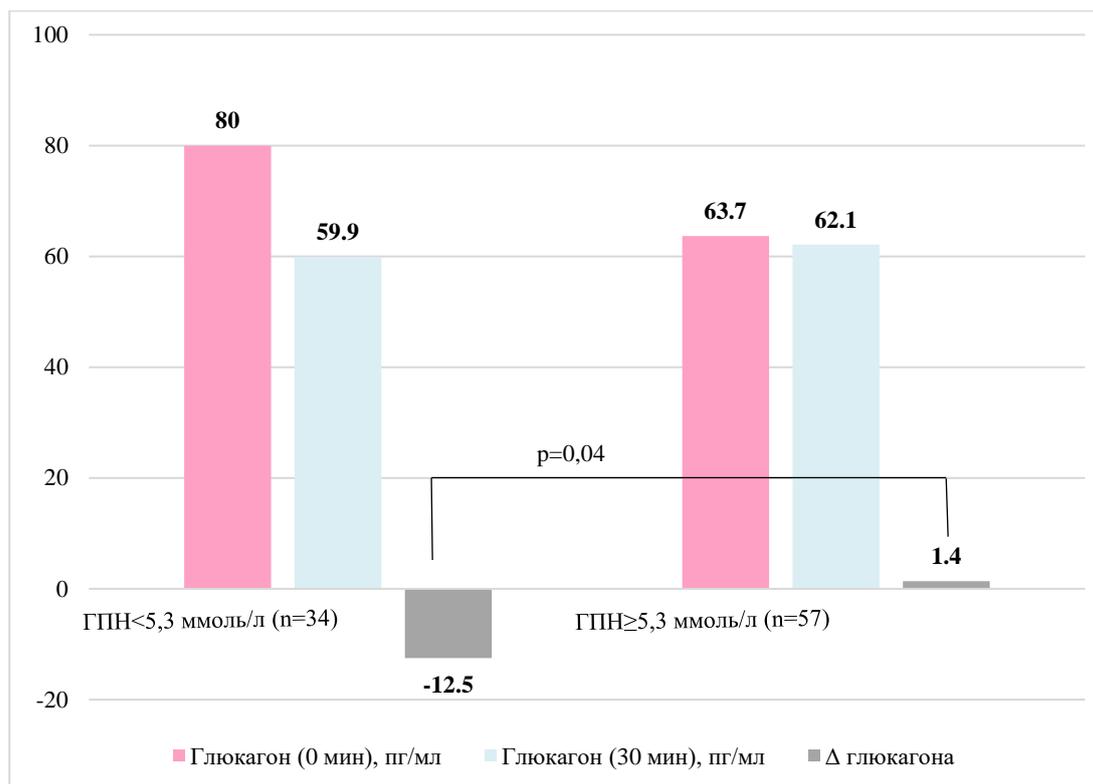
При сравнительной оценке уровня ГПП-1 при разном уровне ГПН в дебюте ГСД (рис. 21) статистически значимая разница отмечена лишь по уровню гормона через 30 мин после пищевой нагрузки: 1,37 [1,12; 2,89] и 1,24 [1,01; 2,47], соответственно,  $p=0,007$ . В то время как базальный уровень ГПП-1, а также значение прироста его секреции были сопоставимы в обеих группах.



**Рисунок 21.** Сравнение ГПП-1 натощак и после пищевой нагрузки в зависимости от ГПН в дебюте ГСД

Таким образом, базальный уровень ГПП-1 не зависел от уровня ГПН, а с учетом достоверно отличающихся значений инсулина и с-пептида в группах разной выраженности гипергликемии на момент постановки диагноза, значимо не оказывал стимулирующее влияние на  $\beta$ -клетки ПЖЖ. Из чего можно предположить, что основным стимулятором секреции инсулина при ГСД является все же глюкоза крови. В связи с чем определение уровня гликемии в максимально ранние сроки остается принципиально важным параметром оценки у беременных.

Стоит отметить, что при оценке уровня глюкагона, как натощак, так и после нагрузки, отмечается статистически значимая тенденция к более выраженному его подавлению в группе более низкой ГПН: -12,5 [-29,1; 8,9], в то время как в группе более высокой гликемии отмечен парадоксальный прирост показателя 1,4 [-22,6; 11,7],  $p=0,04$  (рис.22)



**Рисунок 22.** Сравнение уровня глюкагона натощак и после пищевой нагрузки в зависимости от ГПН в дебюте ГСД

Таким образом, в результате проведенного анализа выявлено, что активность  $\alpha$ -клеток ПЖЖ, оцениваемая по секреции глюкагона, натощак была выше в группе менее выраженной гипергликемии, но при этом в группе более высокой ГПН, динамика показателя была неадекватной, так как не отмечалось должное подавление его секреции. Это может свидетельствовать о возможном вкладе относительной постпрандиальной гиперглюкагонемии в развитие более выраженной гипергликемии.

### 3.3.5 Взаимосвязь уровня гормонов энтероинсулярной оси и параметров углеводного обмена

С целью оценки зависимости выраженности секреторного ответа ГПП-1 и гормонов островкового аппарата ПЖЖ в ходе углеводной нагрузки был проведен корреляционный анализ (табл. 28). При оценке корреляционной связи между исходными значениями показателей инкретиновой оси и динамикой их секреции после нагрузки нами было

выявлено, что уровень базального инсулина положительно коррелировал с уровнем с-пептида ( $r=0,8$ ,  $p<0,05$ ), а также с выраженностью прироста инсулина ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ) и с-пептида после нагрузки ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ). Интересно, что базальный уровень с-пептида, как более стабильный маркер функционального состояния  $\beta$ -клеток ПЖЖ, положительно коррелировал с базальным уровнем ГПП-1 ( $r=0,2$ ,  $p<0,05$ ), и в то же время отрицательно коррелировал с показателем прироста ГПП-1 после нагрузки ( $r=-0,2$ ,  $p<0,05$ ). Таким образом, более высокая активность  $\beta$ -клеток ПЖЖ связана с меньшей секрецией ГПП-1 в ответ на углеводную нагрузку, что может быть обусловлено меньшей физиологической потребностью в стимуляции секреции инсулина.

Обнаружена положительная корреляция уровня инсулина и с-пептида с уровнем холестерина крови, что может отражать влияние секреции гормонов ПЖЖ не только на углеводный обмен, но и на метаболический профиль в целом.

Кроме того, выявлена корреляция базального ГПП-1 со степенью прироста инсулина ( $r=0,2$ ,  $p<0,05$ ). При этом исходный уровень базального ГПП-1 отрицательно коррелировал с показателем его прироста ( $r=-0,7$ ,  $p<0,05$ ). Следует также отметить, что базальный уровень глюкагона отрицательно коррелировал с абсолютным значением прироста инсулина ( $r=0,2$ ,  $p<0,05$ ) и с-пептида ( $r=0,2$ ,  $p<0,05$ ). Из последнего следует, что более высокий базальный уровень глюкагона, наблюдаемый по нашим данным, в группе более ранней манифестации ГСД, сопровождается ухудшением секреторной способности  $\beta$ -клеток ПЖЖ. Отмечена также положительная корреляция уровня глюкагона и возраста женщин ( $r=0,2$ ,  $p<0,05$ ).

Отдельно была проанализирована корреляционная связь гормонов инкретиновой оси с параметрами углеводного обмена и ВГ (табл.29). В результате анализа получено, что уровень базального инсулина, так же, как и с-пептида, положительно коррелирует с уровнем ГПН на момент постановки диагноза ( $r=0,4$ ,  $p<0,05$ ), что подтверждает установленную нами ранее закономерность о более высоком уровне инсулина и с-пептида при более высоком уровне ГПН на момент постановки диагноза. Кроме того, уровень инсулина также положительно коррелировал с индексом лабильности гликемии LI, применяющимся для оценки риска тяжелых гипогликемий ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ). Особенно обращает на себя внимание отрицательная корреляция прироста ГПП-1 с одним из наиболее клинически значимых и изученных параметров ВГ - MAGE ( $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ ), а также с индексом лабильности гликемии LI ( $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ ) и J-индексом, характеризующем качество углеводного контроля. Из этого следует, что более выраженная секреция ГПП-1 в ответ на пищевую нагрузку обеспечивает более стабильный гликемический профиль и снижение вариабельности гликемии, что имеет чрезвычайно важное значение в контроле углеводного обмена и профилактике осложнений.



<b>Глюкагон, 0 мин</b>	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
<b>Δ ИРИ (120 мин-исх)</b>	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
<b>Δ С-пептид, (120 мин-исх)</b>	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
<b>Δ ГПП-1: (30 мин-ИСХ)</b>	p>0,05	p>0,05	<b>-0,3880</b>	p>0,05	<b>-0,4255</b>	<b>-0,4044</b>	p>0,05	p>0,05
<b>Δ Глюкагон: (30 мин-ИСХ)</b>	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

**Примечание:** выделенные красным цветом корреляции значимы на уровне  $p < 0,05$ . При отсутствии достоверности корреляционной связи указывалось значение  $p > 0,05$ .

Таким образом, в результате проведенного анализа подтверждена взаимосвязь параметров инкретин-островковой оси. Обнаружено, что более высокий базальный уровень ГПП-1 сопровождается более значимой постпрандиальной секрецией инсулина. Со степенью их прироста также положительно коррелируют и базальные уровни с-пептида и инсулина. В то же время, более высокие значения инсулина и с-пептида сопровождаются менее выраженным инкретиновым ответом, что может объясняться меньшей потребностью в стимулирующем эффекте ГПП-1 при исходной гиперинсулинемии. Кроме того, установлено, что чем выше базальный уровень глюкагона у беременной, тем менее выражен секреторный эффект  $\beta$ -клеток, что может объяснять значимость выраженной патологической гиперглюкагонемии в генезе ГСД.

Резюмируя данные корреляционного анализа гормонов с параметрами углеводного обмена, стоит особенно отметить положительную корреляцию инсулина и с-пептида с уровнем ГПН, в то время как показатели прироста данных гормонов не продемонстрировали связь с уровнем глюкозы. Кроме того, значимым является отрицательное влияние прироста ГПП-1 на показатель вариабельности гликемии MAGE, который имеет огромную прогностическую значимость в развитии диабетических осложнений.

### **3.3.6 Инсулинорезистентность у беременных женщин с ГСД**

Известно, что в механизме развития ГСД ведущую роль играет нарастание ИР, обусловленное повышением продукции контринсулярных гормонов. В нашем исследовании проведена оценка ИР бета-клеток ПЖЖ и периферических тканей путем определения индексов НОМА-% $\beta$  (homeostasis model assessment  $\beta$ ) и НОМА-IR (homeostasis model assessment) (табл. 30). НОМА — это математическая модель взаимосвязи динамики глюкозы и инсулина, которая предсказывает устойчивые концентрации глюкозы и инсулина натошак для широкого спектра возможных комбинаций резистентности к инсулину и функции  $\beta$ -клеток. Поддержание баланса инсулина и глюкозы очень взаимосвязано, так как реакция  $\beta$ -клеток на концентрацию глюкозы определяет уровень инсулина в организме, а уровень глюкозы, в свою очередь, регулируется, в том числе, опосредованном инсулином глюконеогенезом в печени. Соответственно, недостаточная функция  $\beta$ -клеток отражает сниженную реакцию  $\beta$ -клеток на стимулируемую глюкозой или другими агентами, такими как ГПП-1, секрецию инсулина.

В анализируемой группе женщин медиана значений индекса инсулинорезистентности периферических тканей НОМА-IR составила 1,72 [1,15; 2.93], в то время как повышенной ИР считается при значении  $\geq 2,7$ . Значения НОМА-IR  $\geq 2,7$  отмечалось лишь у трети включенных в исследование женщин (31%). Полученные данные указывают на отсутствие выраженной ИР у большинства беременных женщин с ГСД, включенных в исследование, что идет вразрез с общепринятой картиной понимания патофизиологии ГСД. Низкая распространенность выраженной ИР в анализируемой группе может быть связана с ранним развитием ГСД у данных женщин, на сроках беременности, еще не характеризующихся физиологическим изменением гормонального фона, что еще раз подчеркивает необходимость поиска новых механизмов нарушения углеводного обмена в данной категории женщин. Медиана значений НОМА-% $\beta$ , условная норма для которой составляет 100%, оказалась в общей группе 77,9 [57,8; 126,6]. Модель оценки гомеостаза функции  $\beta$ -клеток (НОМА-% $\beta$ ) представляет собой показатель секреторной функции инсулина, полученный из концентрации глюкозы в плазме натощак и концентрации инсулина. В некоторых работах он использовался для прогнозирования развития диабета у лиц, не страдающих диабетом.

**Таблица 30.** Параметры ИР в общей группе беременных с ГСД

Показатель ИР	Значение параметра
НОМА-IR	1,72 [1,15; 2.93]
НОМА-% $\beta$	77,9 [57,8; 126,6]
НОМА-IR $\geq 2,7$	31% (n=28)

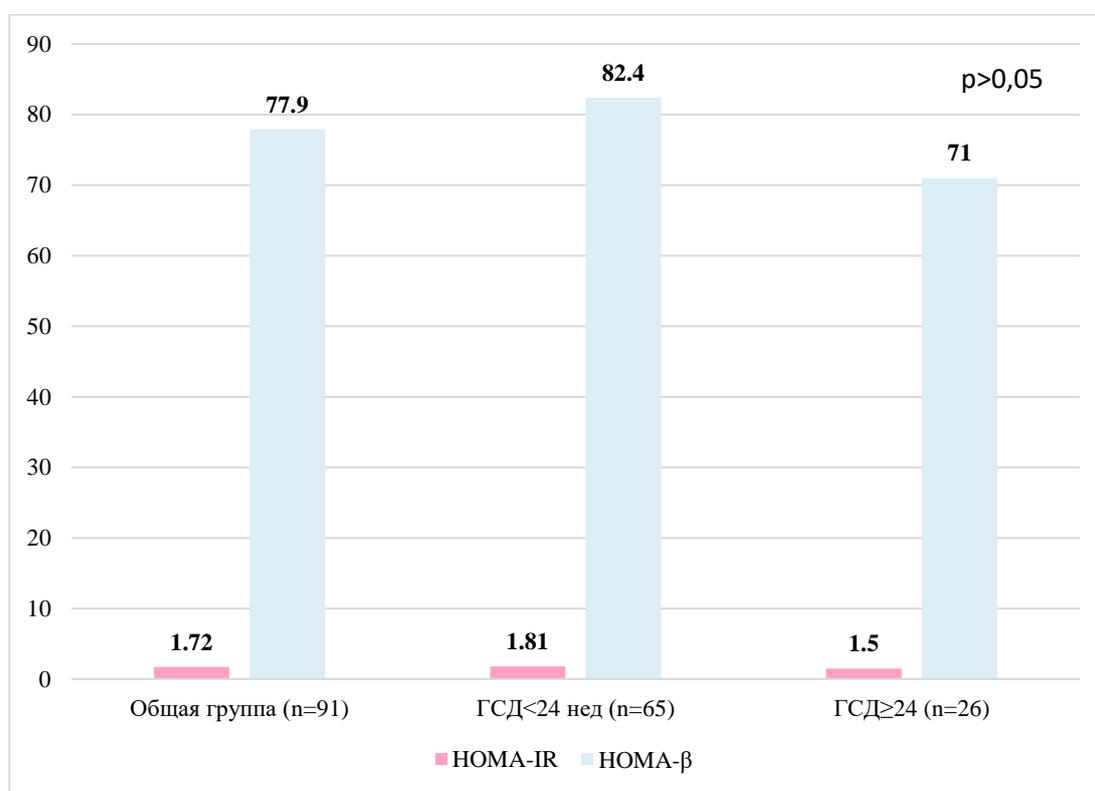
Для оценки вклада ИР в механизм развития ГСД на разных сроках беременности проведен сравнительный анализ параметров ИР у женщин с ранним (<24 нед) и более поздним манифестом ГСД ( $\geq 24$  нед) (табл.31). При сравнительном анализе параметров ИР у беременных в зависимости от срока манифестации ГСД статистически значимой разницы в уровне НОМА-IR 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 ( $p=0,4$ ).

**Таблица 31.** Сравнение индексов ИР в зависимости от срока манифестации ГСД

Параметр	1-я группа (ГСД<24 нед)	2-я группа (ГСД $\geq 24$ нед)	Значение p

Индекс НОМА - IR	1,81 [1,23; 2,84]	1,5 [1,15; 3,01]	0,4
НОМА-%β	82,4 [58,2; 126,6]	71 [53,9; 117,2]	0,5

Показатели ИР β-клеток ПЖЖ и периферических тканей оказались сопоставимы в группах раннего и позднего развития ГСД. Графическое изображение показателей ИР представлены на рис.23.



**Рисунок 23.** Характеристика параметров ИР в зависимости от срока манифестации ГСД.

В то же время выявлена связь более высокой гликемии в дебюте с выраженностью ИР (табл.32): при ГПН в дебюте ГСД менее 5,3 ммоль/л медиана значений НОМА-IR составила 1,35 [0,56; 1,97], а в группе более выраженной гипергликемии (5,3 и более ммоль/л) медиана НОМА-IR была достоверно выше: 2,34 [1,38; 3,58], ( $p=0,0002$ ). Частота значений НОМА-IR  $\geq 2,7$  был также достоверно выше в группе ГПН  $\geq 5,3$  ммоль/л (коэфф. V Крамера 0,4,  $p=0,006$ ).

**Таблица 32.** Сравнение показателя ИР в группах в зависимости от ГПН в дебюте ГСД

Параметр	1-я группа (ГПН <5,3 ммоль/л)	2-я группа (ГПН ≥5,3 ммоль/л)	Коэфф. V Крамера	Значение p
Индекс НОМА более 2,7	8.8%	35.1%	0,4	0,006
Индекс НОМА-IR	1,35 [0,56; 1,97]	2,34 [1,38; 3,58]	-	0,0002

Таким образом, в ходе анализа получено, что более высокий уровень гликемии в дебюте ГСД был ассоциирован с более выраженной ИР, в то время как срок развития ГСД достоверно на нее не влиял. Следовательно, чем более выражена ИР у беременной, тем более высокие значения гликемии выявляются на момент диагностики ГСД.

### 3.3.7 Тиреоидный статус беременных женщин с ГСД

Высокий уровень распространенности дисфункции щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста стал предпосылкой к внедрению активного скрининга тиреоидных нарушений в группе беременных женщин. Известно, что гипотиреоз, в том числе субклинический, наиболее часто встречающийся в группе беременных женщин, ассоциирован с различными осложнениями, такими как невынашивание беременности, нарушение нормального развития нервной системы плода и др. При сборе материала для ретроспективного анализа выявлено, что за 2019 год оценка уровня ТТГ проведена 390 женщинам из 510 беременных с ГСД (результат ТТГ представлен в медицинской документации). Медиана уровня ТТГ в общей группе составила 1,56 [1,01; 2,53], в том числе с учетом данных на фоне получаемой терапии левотироксином. Уровень ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл, в том числе на фоне принимаемой терапии, наблюдался у 97 из 390 (24,9%) беременных, в медицинской документации которых были данные исследования уровня ТТГ. ТТГ более 4,0 мкМЕ/мл выявлен у 32 беременных (8%). Положительный титр антител к ТПО имели 27,3% (9 из 33 сдавших). По данным медицинской документации 2,74% (14 из 510) беременных женщин с ГСД в рамках сопутствующей патологии был установлен диагноз манифестный гипотиреоз. В 37 случаях (7,5%) был выставлен субклинический

гипотиреоз. Во всех случаях диагностированного гипотиреоза беременным женщинам была назначена заместительная гормональная терапия левотироксином. Таким образом, можно сделать вывод, что число реальных случаев гипотиреоза, в том числе не диагностированного и не компенсированного заместительной гормональной терапией, превышало количество установленных диагнозов. Характеристика тиреоидного статуса по данным ретроспективного анализа представлена в табл.33

**Таблица 33.** 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 проведении корреляционного анализа было получено, что уровень ТТГ отрицательно коррелировал с возрастом беременных женщин с ГСД ( $\rho -0,1$ ,  $p < 0,05$ ). При сравнительном анализе особенностей тиреоидного статуса беременных при раннем и более позднем манифесте ГСД (срок на момент постановки диагноза менее 24 недель и 24 недели и более, соответственно) 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,  $p < 0,05$ ), в то время как ТТГ менее 2,5 был связан с более поздней манифестацией ГСД – после 24 недели (70,9% vs 84,3%, коэфф. Крамера 0,14,  $p = 0,006$ ) (табл. 34).

**Таблица 34.** Особенности тиреоидного статуса в зависимости от срока манифестации ГСД

Признак	1-я группа (<24 недель), n=358	2-я группа ( $\geq 24$ недель), n=150	Критерий V Крамера	значение p	Отношение шансов ОШ (95%ДИ)

ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл	19,5% (n=55)	11,1% (n=12)	0,138	0,049	1,16 (1,01; 1,32)
ТТГ менее 2,5 мкМЕ/мл	70,9% (n=200)	84,3% (n=91)	0,138	0,006	1,76 (1,12; 2,77)

В группе проспективного наблюдения также выполнена оценка тиреоидного статуса у беременных женщин с ГСД (табл. 35). Медиана уровня ТТГ составила 1,7 [1,1; 2,4] (n=76). По данным лабораторного исследования значения ТТГ выше 2,5 на разных сроках беременности отмечены у 12 из 76 (15,8%), ТТГ  $\geq 4$ , мкМЕ/мл выявлен у 5 женщин из 76 (7,2%). Заместительную терапию левотироксином натрия получали 20 женщин из 91, в том числе по поводу наличия прегестационного гипотиреоза.

**Таблица 35.** Тиреоидный статус в группе проспективного наблюдения

Особенности тиреоидного статуса	Значение, n=76
ТТГ в общей группе, мкМЕ/мл	1,7 [1,1; 2,4]
ТТГ $\geq 2,5$ мкМЕ/мл	15,8% (n=12)
ТТГ $\geq 4,0$ мкМЕ/мл	7,2% (n=5)
ТТГ от 2,5 до 4,0 мкМЕ/мл	9,2% (n=7)

Таким образом, более высокие значения ТТГ ассоциированы с ранним манифестом ГСД, что может играть роль в этиопатогенезе метаболических нарушений при беременности. Это подчеркивает важность контроля уровня ТТГ у беременных женщин с ГСД на ранних сроках беременности для своевременного выявления и коррекции нарушений.

### **3.4 Особенности течения и ведения ГСД в анализируемой группе**

#### **3.4.1 Flash-мониторинг глюкозы у беременных женщин с ГСД**

#### **Особенности амбулаторного гликемического профиля при ГСД**

В настоящее время, по-прежнему, остаются совершенно неизученными особенности гликемической кривой в течение суток у женщин с ГСД. В то же время, именно глюкоза крови остается самым мощным признанным независимым фактором риска осложнений течения беременности, неблагоприятных исходов и отдаленных негативных последствий как ГСД, так и любых других форм нарушения углеводного обмена. Все терапевтические мероприятия и различные подходы к лечению ориентированы на коррекцию уровня гликемии в целевом диапазоне. При этом на сегодняшний день продолжается дискуссия в отношении целевых значений самоконтроля, методов сахароснижающей терапии с учетом патогенетической обоснованности. Кроме того, для данной категории женщин, несмотря на развивающуюся ИР и физиологические гормональные особенности, характерные для периода беременности, не теряет актуальность риск гипогликемических реакций, связанный со строгой необходимостью достижения узкого диапазона целевой гликемии. В связи с этим современные возможности мониторинга гликемии, в том числе с использованием системы быстрого сканирования, могут быть информативны не только в отношении частой оценки уровня глюкозы, но и выявления закономерностей изменения гликемии, оценки вклада базальной и постпрандиальной гликемии, а также вариабельности гликемии.

Немногочисленные клинические исследования продемонстрировали, что НМГ превосходит традиционный частый мониторинг глюкозы крови с точки зрения улучшения метаболического контроля и снижения риска различных неблагоприятных исходов, в том числе макросомии, при беременности, осложненной ГСД. С целью изучения характера общих суточных колебаний, вариабельности гликемии, основных закономерностей и тенденций гликемической кривой в нашем исследовании использован один из самых современных методов исследования – Flash-мониторинг глюкозы с использованием устройства FreeStyle Libre. Общая продолжительность исследования составила 14 дней. В исследование было включено 62 беременных женщин в возрасте  $33,2 \pm 6,1$  лет. Средний срок беременности составил  $12,6 \pm 6,4$  недель гестации. Для сравнительного анализа беременные были разделены на 2 группы: женщины с ГСД (группа 1,  $n=50$ ) и здоровые беременные женщины (группа 2,  $n=12$ ).

В настоящее время ведущее место в оценке компенсации СД занимают новые параметры, отражающие качество гликемического контроля, такие как время в диапазонах: время в целевом диапазоне (% TIR), время в диапазоне ниже целевого (% TBR), время в диапазоне выше целевого (% TAR). Для усредненной оценки вариабельности глюкозы рекомендовано использование коэффициента вариабельности уровня глюкозы (CV),

целевой уровень которого для пациентов с СД должен составлять  $\leq 36\%$  [118]. Всем беременным женщинам, включенным в исследование, предварительно в программу устройства для мониторинга был установлен целевой диапазон гликемии в соответствии с рекомендованными в нашей стране целевыми значениями при беременности – от 3,9 до 6,9 ммоль/л (при самоконтроле с использованием глюкометров, ввиду отсутствия стандартизированных целевых значений для результатов, получаемых при использовании устройств для НМГ). По данным проведенного мониторинга гликемии в группе беременных женщин с нарушениями углеводного обмена было получено, что доля времени нахождения беременных ниже целевого диапазона составила в среднем 16% [11;31]. Доля времени в диапазоне гликемии выше целевого диапазона оказалась минимальной, медиана показателя составила 1% [0; 4,0]. Медиана доли времени в целевом диапазоне составила 86% [68; 87]. Среднее значение коэффициента вариации составило 19,1% (табл. 36).

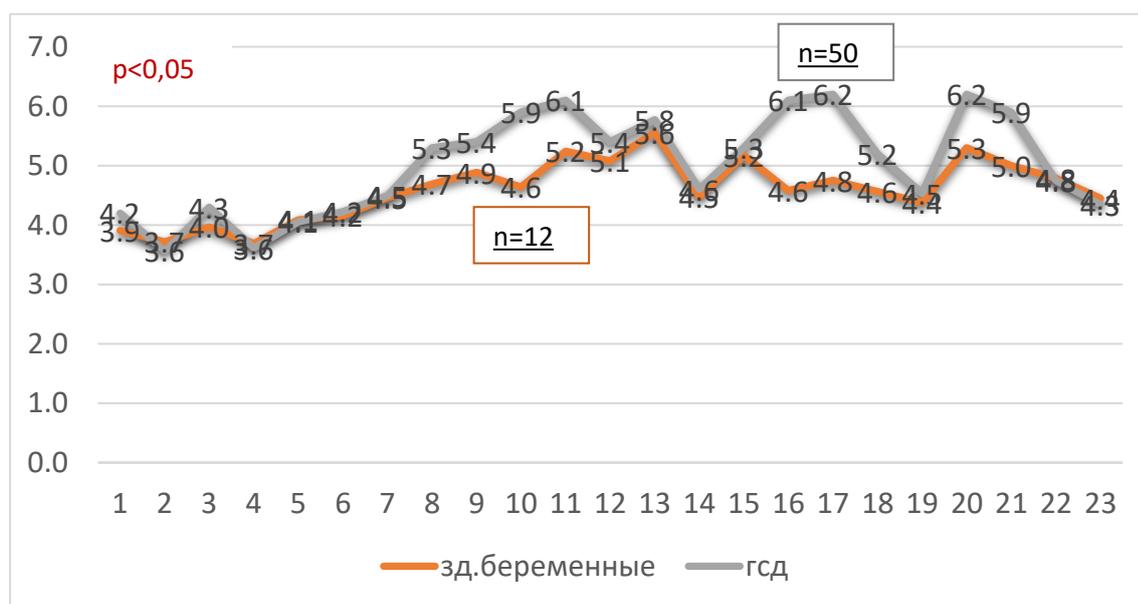
**Таблица 36.** Время в диапазонах по данным мониторинга гликемии за 14 дней

	TIR	TBR	TAR	CV
Беременные с ГСД, n=50	86%	16%	1%	19,1

Однако следует отметить, что возможности данного метода и подходов к интерпретации разработаны первоначально для пациентов с СД, в связи с чем получение информации об АГП у лиц с промежуточными формами нарушений углеводного обмена, в том числе в период беременности, может быть ограничено. Кроме того, беременность сопровождается физиологическим изменением состава интерстициальной жидкости, что также может повлиять на измерения датчика. Так, например, в результате проведенного анализа расчетный средний уровень гликированного гемоглобина по данным флэш-мониторинга оказался достоверно ниже среднего уровня гликированного гемоглобина, полученного при лабораторном исследовании крови (4,5 [4,3; 4,7] vs 5,3 [5,1; 5,9],  $p < 0,001$ ).

При сравнительной оценке гликемии у беременных с ГСД и здоровых беременных показатели гликемии были, как и ожидалось, достоверно выше в группе беременных женщин с ГСД, несмотря на то что в обеих группах соответствовали целевому интервалу. Средний уровень гликемии в группах составил: беременные с ГСД (n=50) -  $4,724 \pm 0,37$  ммоль/л, здоровые беременные (n=12) -  $4,24 \pm 0,34$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (рис.24). Из графика средних показателей гликемии видно, что в ночное время уровень гликемии в группах практически не отличается, так как кривые в этот интервал времени практически

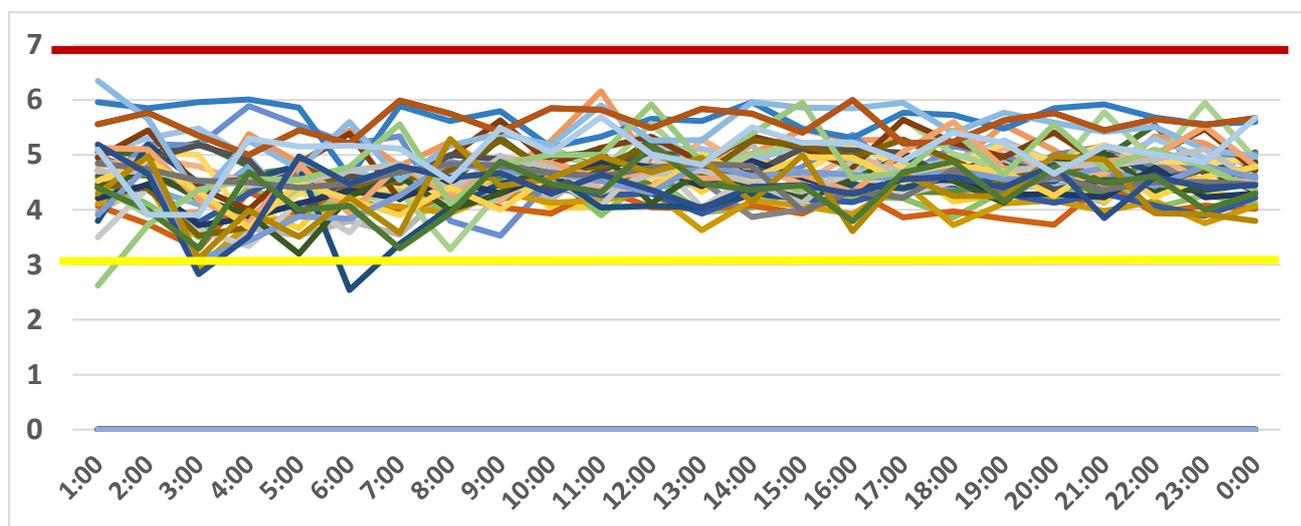
совпадают. Начиная ориентировочно с 7 утра гликемический профиль приобретает различия в группах, так у беременных с ГСД отмечается более выраженное повышение гликемии в течение относительно длительного интервала времени – до 12 часов дня, формируя более высокую гликемическую нагрузку на протяжении не менее 4 часов. В период с 12 до 15 часов кривые возвращаются к сопоставимым значениям, а в интервале с 15 до 19 часов вновь отмечается выраженное отклонение гликемической кривой беременных с ГСД, что характеризует более выраженный пик гликемии. Схожий, но более кратковременный эпизод более высокой гликемии в группе беременных с ГСД по сравнению со здоровыми беременными также отмечается в диапазоне с 19 до 22 часов. В целом, можно отметить, что базальные значения гликемии были сопоставимы в группах, в то время как в течение дня на фоне нагрузки пищей отмечаются более выраженные эпизоды повышения глюкозы у женщин с ГСД. Таким образом, суммарная длительность более выраженной гликемической нагрузки в течение дня у беременных с ГСД по сравнению со здоровыми беременными составила 12 часов, что потенциально может иметь значение в краткосрочных и отдаленных последствиях ГСД.



**Рисунок 24.** Сравнительный анализ средней гликемии между группами беременных с ГСД и здоровых беременных

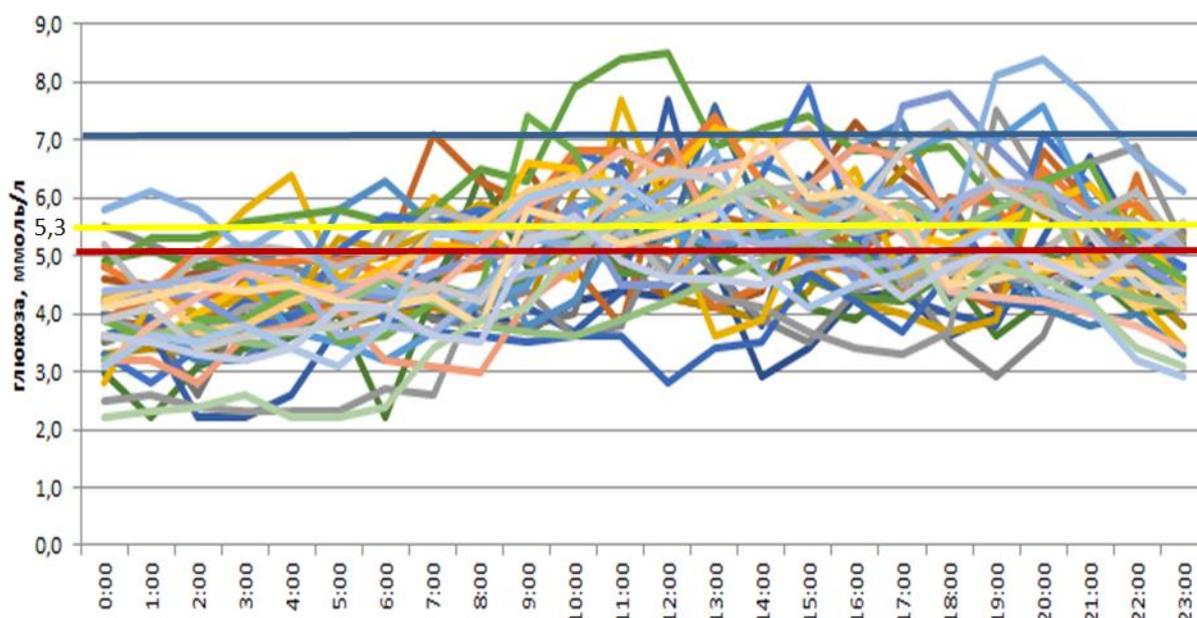
Таким образом, по результатам сравнительного анализа гликемических кривых за весь период мониторинга установлено, что профиль гликемии при ГСД характеризуется нарушением гликемического ритма согласно характеру кривой, выраженным отклонением прандиальных показателей, более высокими значениями глюкозы натощак.

При оценке средних значений глюкозы за все временные промежутки в течение 10-14 дней мониторинга глюкозы получено, что, в целом, АГП всех беременных с ГСД находился в пределах целевого диапазона.



**Рисунок 25.** Индивидуальные среднесуточные профили глюкозы беременных с ГСД за весь период использования датчика (n=50)

В то же время получены данные, что, несмотря на относительно хороший гликемический контроль по данным глюкометрии и нахождение среднесуточных гликемических профилей за весь период использования датчика в целевом диапазоне, более подробный анализ показателей флэш-мониторирования гликемии продемонстрировал, что значения глюкозы крови за пределами целевого диапазона встречались достаточно часто. Для детального изучения характеристик гликемических кривых с учетом значений гликемии во все временные точки, были проанализированы суточные графики исследуемых за один изолированный день (рис. 26). Как видно из представленных данных, гликемия у обследованных пациентов была разнородной, однако общими закономерностями являются превышение целевого уровня гликемии натощак и еще более выраженное повышение пороговых значений гликемии в постпрандиальный период. Указанные выше тенденции имели место как у лиц с ранним стартом ГСД, так и с классическим вариантом манифеста на сроке после 24 недели, и были обусловлены как влиянием внешнесредовых факторов, таких как погрешности в питании, так и эндогенными причинами, особенностями секреции инсулина и утилизации глюкозы.

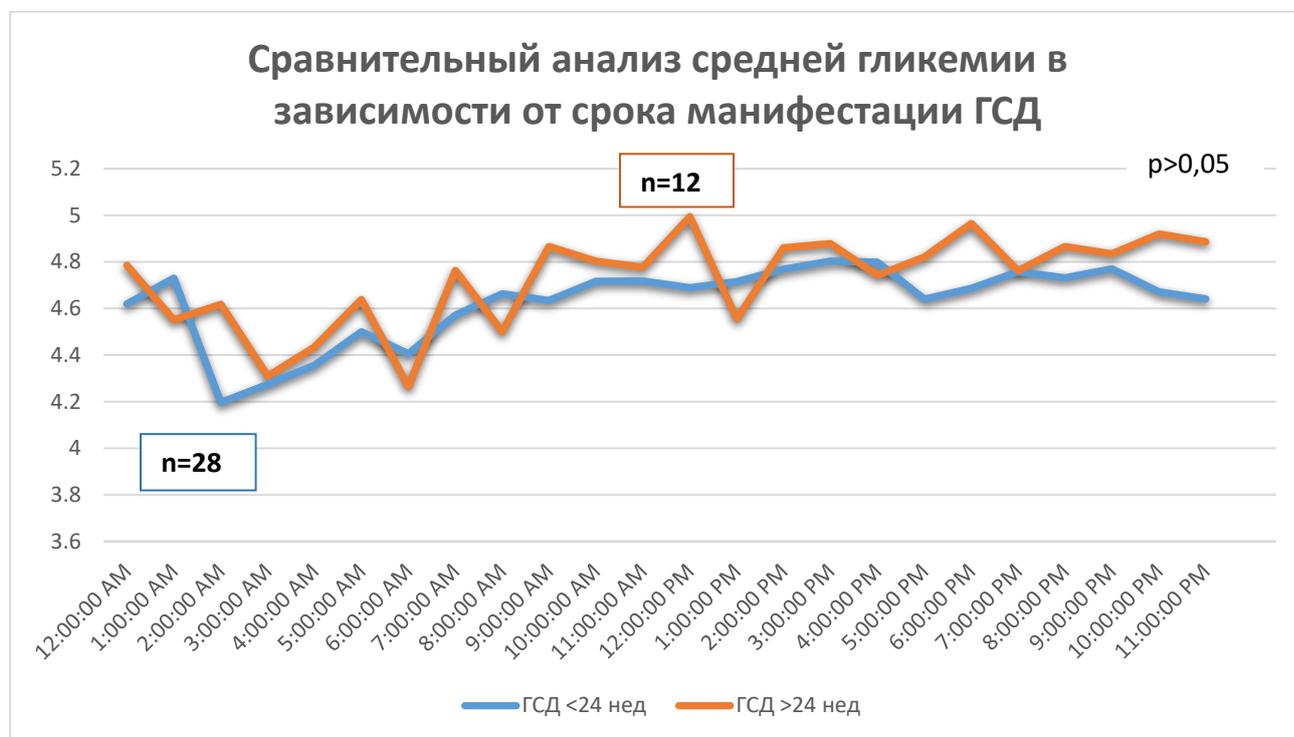


**Рисунок 26.** Индивидуальные суточные гликемические профили беременных с ГСД за 1 день (n=50)

Из полученных графиков видно, что часть женщин имела повышение гликемии выше 5,0 ммоль/л в тощаковые периоды, с 00.00 до 7-8.00, что подтверждает наличие гипергликемии у отдельных женщин, несмотря на нормальные значения средних гликемических кривых за весь период мониторинга. Более того, часть женщин характеризовалась базальными значениями гликемии выше 5,3 ммоль/л, рекомендованного в некоторых странах в качестве порогового значения целевой гликемии при беременности. В течение дня профили характеризуются еще более выраженной вариабельностью и повышением гликемических кривых с ярко отмечающимися постпрандиальными пиками гликемии. Часть женщин, несмотря на достижение компенсации по данным самоконтроля с использованием глюкометрии, имела эпизоды повышения глюкозы выше 7,0 ммоль/л, а в некоторых случаях более 8,0 ммоль/л. Кроме того, стоит отметить, что у части пациенток по данным мониторинга выявлены показатели ниже 3 ммоль/л, что соответствует гипогликемическому диапазону. Продолжительность нахождения гликемии в диапазоне низких значений составляла около 6 часов и наблюдалась преимущественно с 00.00 до 6.00.

С целью оценки влияния срока манифестации ГСД на АГП был проведен сравнительный анализ гликемического профиля у беременных с ранней манифестацией ГСД (<24 недель гестации) с группой более позднего выявления ГСД ( $\geq$ 24 недель гестации). (рис.27) Полученные графики демонстрируют, что средний уровень гликемии за весь период мониторинга глюкозы был выше в группе более позднего развития ГСД, кроме того, в группе позднего манифеста гликемический профиль характеризовался более

выраженной вариабельностью и амплитудой колебаний, однако разница не достигла статистической значимости ( $p=0,6$ ).

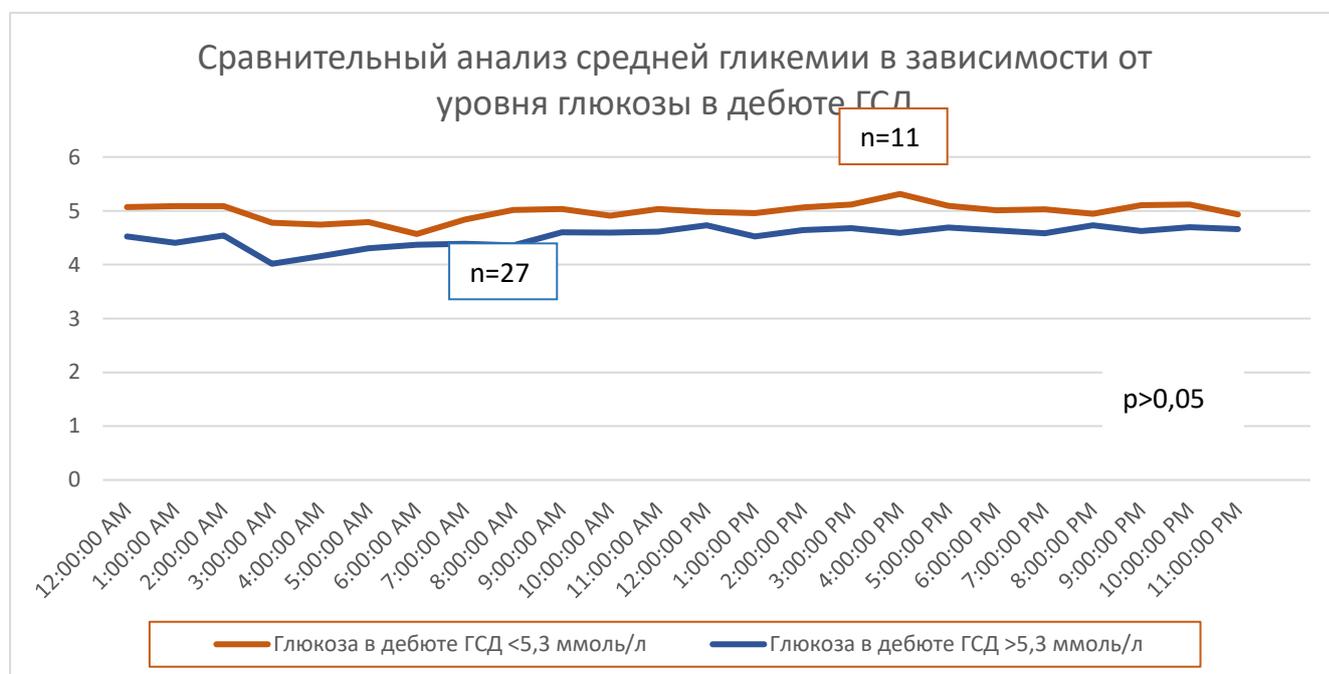


**Рисунок 27.** Сравнительный анализ средней гликемии в зависимости от срока манифестации ГСД

При детальном анализе полученных графиков видно, что выраженные гликемические пики в группе более позднего развития ГСД наблюдаются как в ночное и раннее утреннее время, так и в течение дня, особенно в интервале времени с 8.00 до 13.00. Группа ранней манифестации ГСД, напротив, демонстрирует более ровные профиль гликемии, со сглаженными пиками в диапазоне времени с 13.00 до 16.00, вероятно обусловленные приемами пищи. Однако стоит отметить, что в целом диапазон гликемической кривой в обеих группах находился в пределах нормальных значений для беременных. Отдельно стоит выделить тенденцию в обеих группах к выраженному снижению гликемии в ночное время в промежутке времени с 2.00 до 4.00. Описанные особенности ВГ могут быть обусловлены более выраженным влиянием нарастающей активности контринсулярных гормонов и ИР на углеводный обмен беременной и играть роль в развитии более выраженного негативного эффекта гипергликемии при развитии ГСД на сроке 24 недели гестации и более.

Несмотря на то, что, в целом, гликемический профиль беременных с ГСД соответствовал целевому диапазону, что прежде всего обусловлено проводимой терапией, флэш-мониторирование гликемии позволяет выявить подробные закономерности и особенности гликемической кривой в течение дня. В том числе, полученные данные демонстрируют совершенно разные характеристики гликемического профиля в зависимости от срока беременности, на котором развился ГСД.

В дополнение был выполнен сравнительный анализ гликемического профиля у беременных женщин с ГСД в зависимости от уровня глюкозы в дебюте заболевания. Получено, что средняя гликемическая кривая и средние значения гликемии за весь период наблюдения были выше у женщин с исходным уровнем глюкозы на момент постановки диагноза менее 5,3 ммоль/л, хотя обе группы и находились, в целом, в рамках условного целевого диапазона.

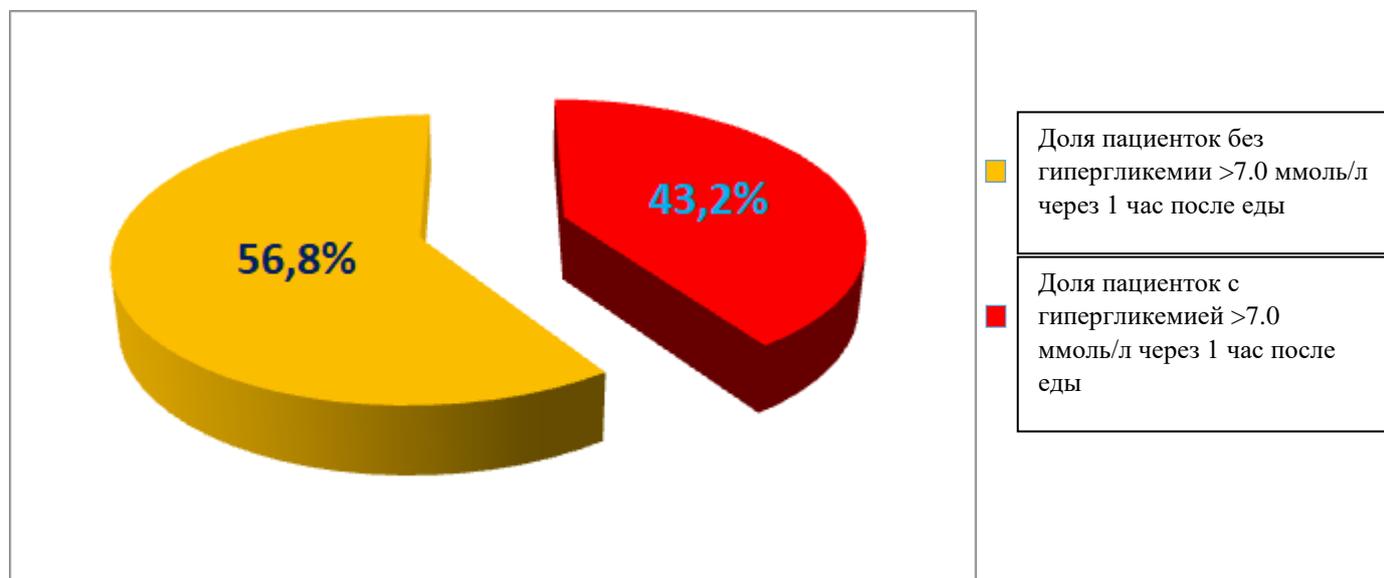


**Рисунок 28.** Сравнительный анализ гликемии в зависимости от уровня глюкозы в дебюте ГСД

Из полученных результатов следует, что более низкие значения глюкозы на момент постановки диагноза не гарантирует более мягкого течения ГСД и низких значений гликемии в последующем, на основании чего можно сделать вывод, что уровень ГПН 5,1 ммоль/л в дебюте заболевания является не менее значимым, чем более высокие пороговые уровни.

Отдельно определена доля беременных женщин с ГСД с постпрандиальной гипергликемией: уровень глюкозы, превышающий 7,0 ммоль/л через 1 час после еды, был

зафиксирован у 43,2% за весь период наблюдения (рис. 29). Это подчеркивает значимость НМГ в управлении гликемией при ГСД, и возможно в профилактике развития его осложнений.



**Рисунок 29.** Доля пациенток с зафиксированным уровнем гликемии >7.0 ммоль/л через 1 час после еды.

Таким образом, из подробного анализа гликемических профилей и других параметров углеводного обмена в анализируемой группе можно сделать вывод о важности регулярной оценки параметров и степени компенсации углеводного обмена в контроле нарушений углеводного обмена у беременных. Оценка принятых усредненных параметров оценки компенсации, используемые у пациентов с СД, при беременности малоинформативна в связи с постоянными физиологическими изменениями, направленными на обеспечение потребностей растущего плода, и характеризующимися постоянно изменяющейся чувствительностью к инсулину.

### 3.4.2 Вариабельность гликемии при ГСД

Вариабельность гликемии в настоящее время признана чрезвычайно важным параметром оценки компенсации нарушений углеводного обмена и риска развития диабетических осложнений. В связи с немногочисленностью исследовательских работ, направленных на изучение ВГ в когорте беременных женщин с ГСД, значимость оценки гликемической вариабельности в данной группе неизвестна. В связи с этим нами был

проведен анализ основных параметров ВГ у женщин с ГСД. Стоит отметить, что по данным традиционного самоконтроля гликемии с помощью глюкометра, у анализируемых беременных женщин с ГСД показатели глюкозы были, преимущественно, в пределах целевого диапазона, что подчеркивало необходимость анализа именно параметров ГВ в данных группах.

Для оценки variability гликемии оценены следующие параметры:

1. SD - характеризует степень разброса значений гликемии
2. MAGE – средняя амплитуда колебаний гликемии
3. MAG – отражает скорость изменения уровня глюкозы
4. CONGA – индекс длительности повышения гликемии
5. HBGI – индекс риска гипергликемий
6. LBGi – индекс риска гипогликемий
7. ADDR – среднее значение рисков
8. LI - индекс лабильности гликемии для оценки риска тяжелых гипогликемий
9. J- индекс - индикатор качества контроля гликемии
10. CV – коэффициент variability глюкозы

Был проведен расчет параметров variability гликемии для каждого пациента (n=50), на основании которых рассчитаны средние значения наиболее часто используемых индексов (табл.37). В связи с отсутствием диапазонов нормы для параметров ВГ у беременных, оценка указанных параметров на основании данных двухнедельного непрерывного мониторинга гликемии проводилась также здоровым беременным (n=12) в качестве контрольной группы.

**Таблица 37.** Сравнительный анализ параметров variability гликемии у беременных с ГСД и без ГСД

Коэффициент ВГ	Группа 1 (Беременные с ГСД)	Группа 2 (Беременные без ГСД)	Значение р
Средний уровень гликемии, 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	<b>&lt;0,05</b>
LBGI	4,929	7,0830	0,08
J-index	10,343	7,9870	<b>&lt;0,001</b>
MOOD	0,956	0,7992	<b>&lt;0,05</b>
ADDR	2,216	0,4210	<b>&lt;0,05</b>
MAG	4,612	2,6163	<b>&lt;0,001</b>
CONGA	3,95	3,7	0,5
CV	19,1	15,4	

При проведении сравнительного анализа в группах была выявлена статистически достоверная разница значений большинства параметров ВГ. Наиболее значимыми для изучения являются различия в таких параметрах, как МАGE, который в группе беременных с ГСД оказался достоверно выше, чем у здоровых беременных: 2,326 против 1,8042,  $p < 0,05$ . Коэффициенты, характеризующие риск гипогликемических и гипергликемических состояний, также достоверно выше были у женщин с ГСД по сравнению со здоровыми беременными: LI - 1,5 против 0,8, соответственно,  $p < 0,05$ ; HBGI - 0,503 против 0,42, соответственно,  $p < 0,05$ . MAG, характеризующий скорость изменения гликемии, также статистически значимо выше был в группе ГСД по сравнению с контрольной группой: 4,612 против 2,6163, соответственно,  $p < 0,001$ . При этом показатель CONGA, отражающий длительность повышения гликемии, был сопоставим в обеих группах наблюдения: 3,95 против 3,7, соответственно,  $p > 0,5$ , что еще раз подчеркивает неприемлемость использования традиционных усредненных показателей оценки компенсации состояния, отражающих длительные изменения гликемических значений. Таким образом, выявленные значимые различия в подавляющем большинстве параметров variability глюкозы у беременных женщин с ГСД, даже удовлетворительно компенсированном по данным глюкометрии и имеющим нормальные показатели оценки АГП, подчеркивает информативность применения НМГ в данной группе пациентов.

Полученные данные позволили установить следующие особенности амбулаторного гликемического профиля у беременных с ГСД при целевых показателях традиционных параметров компенсации углеводного обмена: выраженная вариабельность и лабильность гликемии, высокая амплитуда колебаний и скорость изменения суточной глюкозы,

повышение суммарной гликемической нагрузки, а также увеличение среднесуточного диапазона риска гипо- и гипергликемий.

Отдельно был проведен анализ параметров ГВ у беременных женщин с ГСД в зависимости от срока манифестации ГСД (табл.38). В 1-ю группу - раннего манифеста ГСД (<24 недели) вошли 31 беременная с ГСД, во 2-ю группу – более позднего манифеста ГСД ( $\geq 24$  недели) вошло 7 беременных с ГСД.

**Таблица 38.** Сравнительный анализ параметров ГВ в зависимости от срока манифестации ГСД

Коэффициент ВГ	1-я группа n=31	2-я группа n=7	Значение p
Средний уровень гликемии, ммоль/л	4,6 [4,3; 4,7]	4,5 [4,3; 4,7]	0,6
MAGE	2,3 [1,97; 2,8]	1,96 [1,8; 2,2]	<b>0,004</b>
LI	1,2 [0,9; 1,9]	1,2 [0,8; 1,5]	0,5
HBGI	5,3 [4,3; 7,3]	4,8 [3,8; 6,3]	0,4
LBGI	5,3 [4,4; 7,3]	4,8 [3,8; 6,3]	0,4
J-index	9,5 [8,5; 11,6]	9,6 [9,2; 9,4]	0,9
MOOD	0,8 [0,8; 1,1]	0,9 [0,7; 0,97]	0,9
ADDR	1,02 [0,5; 3,2]	0,9 [0,5; 3,4]	0,9
MAG	3,9 [3,3; 4,5]	3,598 [3,3; 3,9]	
CONGA	3,9 [3,7; 3,9]	3,926 [3,7; 4,2]	0,7

В результате проведенного анализа была выявлена статистически достоверная разница в группах по значению MAGE: 2,3 [1,97; 2,8] в 1-й группе и 1,96 [1,8; 2,2] во 2-й группе,  $p=0,004$ . По остальным параметрам ВГ достоверной разницы по группам не выявлено.

В дополнение выполнен сравнительный анализ параметров ВГ в группах в зависимости от уровня ГПН в дебюте заболевания, данные представлены в табл.39.

**Таблица 39.** Сравнительный анализ параметров ВГ в зависимости от ГПН в дебюте ГСД

Коэффициент ВГ	1-я группа ГПН <5,3 ммоль/л n=11	2-я группа ГПН ≥ 5,3 ммоль/л n=27	Значение p
Средний уровень гликемии, ммоль/л	4,5 [4,4; 4,7]	4,6 [4,3; 4,8]	0,8
MAGE	2,082 [1,835; 2,586]	2,260 [2,004; 2,634]	0,6
LI	1,181 [0,809; 2,210]	1,240 [0,989; 1,536]	0,8
HBGI	0,438 [0,245; 0,899]	0,435 [0,208; 0,651]	0,7
LBGI	5,290 [4,104; 6,252]	5,267 [4,526; 7,714]	0,4
J-index	9,658 [9,220; 11,629]	9,285 [8,159; 10,946]	0,4
MOOD	0,773 [0,683; 1,211]	0,866 [0,780; 1,032]	0,3
ADDR	1,587 [0,670; 3,160]	0,991 [0,390; 3,367]	0,7
CONGA	3,926 [3,746; 4,052]	3,862 [3,601; 3,986]	0,6

Из представленных данных видно, что статистически достоверной разницы по параметрам ВГ в группах разной выраженности гипергликемии в дебюте ГСД не выявлено. Это еще раз подчеркивает сопоставимую значимость порогового значения 5,1 ммоль/л при определении диагноза ГСД с более высоким порогом, соответствующем 5,3 ммоль/л, согласно рекомендациям некоторых международных диабетологических сообществ.

### 3.4.3 Подходы к лечению ГСД

Вопрос выбора лечебной тактики при ГСД зависит от целого ряда факторов и решается в каждом случае индивидуально. В большинстве случаев для достижения компенсации ГСД у беременных женщин группы проспективного наблюдения было достаточно модификации образа жизни – 78% (71 беременных с ГСД из 91) находились на диетотерапии. Факторы, определяющие эффективность немедикаментозной терапии и необходимость фармакологической коррекции, могут быть связаны с патофизиологическими аспектами формирования гипергликемии во время беременности. При неэффективности немедикаментозных методов назначалась инсулинотерапия (22%): 14 беременных (15,4%) получали инсулинотерапию в базальном режиме, в 4 (4,4%) случаях была назначена базис-

болюсная инсулиноterapia, реже всего, лишь 2 беременным (2,2%), назначались препараты инсулина только перед приемами пищи. При назначении инсулинотерапии во всех случаях использовались аналоги человеческого инсулина ультракороткого действия (аспарт) и длительного действия (детемир). Методы лечения ГСД в анализируемой группе представлены в таблице 40.

**Таблица 40.** Методы лечения ГСД в группе наблюдения

<b>Терапия</b>	<b>Частота выявляемости, n = 91</b>
Диетотерапия	78% (n=71)
Инсулиноterapia	22% (n=20)
<b>Из них:</b>	
Терапия инсулином в базальном режиме	15,4% (n=14)
Терапия инсулином в базис-болюсном режиме	4,4% (n=4)
Терапия инсулином в болюсном режиме (перед приемами пищи)	2,2% (n=2)

В целом, демонстрируется аналогичная данным ретроспективного наблюдения закономерность назначения терапии. Обращает на себя внимание чрезвычайно частая потребность именно в базальной инсулинотерапии, по соотношению с другими режимами, несмотря на то что основными патофизиологическими механизмами развития ГСД является ИР периферических тканей, приводящая преимущественно к постпрандиальным эпизодам гипергликемии.

#### **3.4.4. Особенности течения и исходы беременности у женщин с ГСД группы проспективного наблюдения**

В группе наблюдения проведен анализ основных исходов беременности (табл. 41). В большинстве случаев беременность протекала без специфических осложнений. В структуре осложнений течения беременности можно выделить ФПН, которая развилась у трети пациентов (31,9% беременных с ГСД), по аналогии с результатами ретроспективного исследования преэклампсия занимала 2-е место по частоте развития (15,4%). В 14,3%

случаев была установлена угроза прерывания беременности на ранних сроках, в то время как угроза преждевременных родов была установлена лишь в 1 случае. С одинаковой частотой наблюдалось развитие многоводия и маловодия – по 6,6% случаев.

**Таблица 41.** Особенности течения беременности и неблагоприятные исходы у беременных женщин с ГСД

<b>Осложнения беременности, n = 91</b>	<b>Частота встречаемости, %</b>
ФПН	31,9% (n=29)
Преэклампсия	15,4% (n=14)
Угроза выкидыша	14,3% (n=13)
Угроза преждевременных родов	1,1% (n=1)
Многоводие	6,6% (n=6)
Маловодие	6,6% (n=6)
<b>Методы родоразрешения</b>	
Естественные роды	40,7% (n=37)
Кесарево сечение	25,3% (n=23)
<b>Осложнения течения родов</b>	
Преждевременные роды	1,1% (n=1)
Преждевременное излитие околоплодных вод	9,9% (n=9)
Слабость родовой деятельности	13,2% (n=12)
Разрывы органов малого таза	22% (n=20)
Из них:	
- разрыв промежности	16,5% (n=15)
- разрыв стенки влагалища	1,1% (n=1)
- разрыв шейки матки	4,4% (n=4)

В большинстве случаев родоразрешение у женщин с ГСД производилось естественными путем, КС применялось в 25,3% случаев. Чаще всего роды были осложнены разрывами органов малого таза (22%), в структуре которых ведущее место заняли разрывы промежности. У 13,2% анализируемых женщин наблюдалась слабость родовой деятельности.

### 3.4.5. Перинатальные исходы ГСД в группе проспективного наблюдения

Отдельно проанализированы в группе проспективного наблюдения перинатальные исходы при ГСД (табл.42). Масса плода при рождении составила, в среднем, 3520 [3120; 3780] г. Частота родов крупным плодом (4000 г и более) составила 6,6% (6 из 91). Глюкоза венозной плазмы в 1-е сутки жизни у всех новорожденных была в пределах нормального диапазона, медиана значений составила 3,72 [3,3;4,1] ммоль/л. Неонатальная гипогликемия не была зафиксирована ни в одном случае, что вероятно обусловлено удовлетворительным гликемическим контролем матери в предродовом и родовом периоде. Наиболее частым неспецифическим перинатальным осложнением в группе наблюдения было наличие внутриутробной инфекции без очага (12,1%), а также синдром угнетения ЦНС (8,8%). В целом, перинатальное поражение ЦНС в группе проспективного наблюдения встречалось намного реже, чем в группе ретроспективного анализа. РДС развился у 5,5% новорожденных. В 1 случае зафиксирован врожденный порок развития плода.

**Таблица 42.** Перинатальные исходы ГСД в группе проспективного наблюдения

<b>Основные показатели, n = 91</b>	<b>Средние значения и частота встречаемости</b>
Глюкоза венозной плазмы на 1-е сутки после рождения, ммоль/л	3,72 [3,3;4,1]
Масса плода при рождении, г	3520 [3120; 3780]
Крупный плод (4000 г и более)	6,6% (n=6)
Родовые травмы (кефалогематома, перелом ключицы и др.)	0
Респираторный дистресс-синдром	5,5% (n=5)
Врожденные пороки развития	1,1% (n=1)
Синдром угнетения ЦНС	8,8% (n=8)
Церебральная ишемия плода	0
Врожденная пневмония плода	0
Неонатальная гипогликемия	0
Внутриутробная инфекция без очага	12,1% (n=11)
Аntenатальная гибель плода	0
Гипотрофия плода	1,1% (n=1)

Таким образом, в анализируемой группе частота развития перинатальных осложнений, в целом, была сопоставима с общепопуляционными показателями. Вероятно, низкие показатели развития неблагоприятных перинатальных исходов в группе проспективного наблюдения обусловлена более тщательным наблюдением и достижением удовлетворительной компенсации ГСД.

#### **3.4.6 Особенности углеводного обмена в послеродовом периоде у женщин, перенесших ГСД**

В послеродовом периоде наблюдалась нормализация гликемии практически у всех женщин с ГСД, средний уровень глюкозы на 1-3-и сутки после родов составил 4,15 [3,7; 4,9] ммоль/л. В одном случае установлен уровень гликемии 9,2 ммоль/л в послеродовом периоде у женщины, находившейся на базис-болюсной инсулинотерапии в период беременности. При динамическом контроле уровень гликемии превышал целевой диапазон, в связи с чем данная пациентка продолжила получать инсулинотерапию в базис-болюсном режиме.

Остальным женщинам, имевшим нормальный результат глюкозы в 1-3-и сутки после родов, было рекомендовано проведение ПГТТ с 75 г глюкозы через 4-12 недель после родов. В одном случае из них выявлено нарушение толерантности к глюкозе.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1 Обсуждение результатов ретроспективного анализа

#### 4.1.1 Распространенность и особенности диагностики ГСД в ЮВАО г. Москвы

Во всем мире отмечается стремительный рост выявляемости ГСД в когорте беременных женщин, по данным литературы цифры возросли с 2–4 до 7–22% за последние годы. [12] Прежде всего, специалисты это связывают с внедрением активного скрининга во многих странах и ужесточением критериев его определения, а также общей тенденцией к увеличению числа больных СД. Однако вопрос общей распространенности ГСД в нашей стране все еще остается недостаточно изученным. С внедрения в нашей стране новых критериев определения ГСД [30] крупномасштабные работы, направленные на оценку эпидемиологической картины ГСД, не проводились. Ряд проведенных локальных исследований, анализировавших распространенность ГСД в отдельных регионах, демонстрировали показатели от 4 до 9,2%. Согласно полученным в нашем исследовании данным, распространенность ГСД в ЮВАО г. Москвы составила 10,2%, что превышает опубликованные ранее отечественные данные. По данным Древалю А.В. и соавт. (2016) [13] распространенность ГСД в одном из районов Московской области составила 9,2%. Более ранние работы выявили еще меньшие показатели распространенности данной патологии в популяции: согласно Петрухину В.А., Бурумкуловой Ф.Ф. и соавт. (2012г), в г. Клин Московской области распространенность составила 4% от общего числа обследованных, а в Свердловской области в 2013 г. распространенность ГСД составила 4,17%. [14] Вразрез с классическими представлениями о механизмах развития ГСД, ключевую роль в которых играет развитие и нарастание ИР к концу второго триместра гестации, в результате проведенного нами анализа установлено, что диагноз ГСД часто выявлялся на достаточно ранних сроках, в большинстве случаев диагноз был установлен в первом триместре беременности по уровню глюкозы венозной плазмы натощак. Полученные данные согласуются с материалами некоторых предыдущих исследований, так по результатам исследования Древалю А.В. и соавт. (2016) ГСД также преимущественно диагностировался на основании гликемии натощак [13]. В то же время, в недавней работе О.Р. Григорян и соавт. (2021) [119] медиана срока постановки диагноза ГСД составила 26 недель гестации.

Вклад ПГТТ в диагностику ГСД и общую выявляемость данного заболевания по результатам нашего исследования был минимальным. Это позволяет предположить, что при более активном внедрении 2-й фазы скрининга с проведением ПГТТ с 75 г глюкозы в клиническую практику, показатели распространённости значительно возрастут. Эпидемиологическая характеристика ГСД проанализирована в отдельном административном округе г. Москвы, однако с учетом имеющейся разнородности и численности населения в данном районе, показатель распространённости ГСД 10-11% можно принять за минимальный пороговый уровень реального числа больных ГСД в г. Москве. Для получения более полной эпидемиологической картины ГСД в регионе, согласно действующим клиническим рекомендациям, необходимо активное внедрение и контроль за выполнением ПГТТ на сроке 24-28 недель гестации всем беременным женщинам с нормальными предшествующими результатами ГПН.

Обращает на себя внимание, что выраженность гипергликемии, по которой устанавливался диагноз ГСД, была незначительной, медиана ГПН составила 5,43 [5,25; 5,7] ммоль/л. В 36,5% случаев ГПН, на основании которой был диагностирован ГСД, находилась в диапазоне 5,1-5,2 ммоль/л. При проведении анализа характеристик женщин, у которых развивается ГСД, выявлено, что это преимущественно женщины старше 30 лет, что согласуется с данными мировой литературы. В то же время, следует подчеркнуть, что немалая часть женщин с ГСД (более 30%) была достаточно молодого возраста (менее 30 лет), при котором обычно потенциальная настороженность в отношении развития ГСД минимальна. Это подчеркивает важность универсального скрининга всех беременных женщин независимо от наличия факторов риска углеводных нарушений. При этом при оценке других факторов риска получено, что чаще женщины, у которых развился ГСД, имели классические предпосылки к развитию ГСД, такие как повторная беременность, отягощенный наследственный анамнез, а также сведения о перенесенном в предыдущие беременности эпизоде ГСД. А в отношении ожирения, классического фактора развития гестационных нарушений углеводного обмена, следует отметить, что встречалось оно в исследуемой группе не часто. Фоновое ожирение имели лишь 23,5% женщин с диагностированным ГСД. В то время как по данным большинства публикаций и работ ожирение является одним из основных предрасполагающих факторов риска развития ГСД у женщин. Но стоит отметить, в литературе описаны данные, что снижение чувствительности к инсулину в период беременности может наблюдаться и у женщин с нормальной или пониженной массой тела [48], при этом основной вклад в развитие

углеводных нарушений может вносить прямая или опосредованная другими механизмами недостаточность секреторной активности  $\beta$ -клеток ПЖЖ.

Таким образом, полученный «портрет» беременной женщины с ГСД можно охарактеризовать следующими признаками: возрастом около 30 лет, относительно нормальной массой тела или незначительным избытком веса, без наличия других проявлений метаболического синдрома, таких как артериальная гипертензия или гиперхолестеринемия, преимущественно ранним развитием и достаточно мягкой гипергликемией в дебюте заболевания, но при этом часто с наличием отягощенного наследственного анамнеза по СД. Кроме того, отдельно стоит выделить частое наличие у женщин с ГСД сниженной функции щитовидной железы. Расхождение с традиционным представлением фенотипа женщин, входящих в группу риска по развитию ГСД, подтверждает необходимость активного внедрения универсального скрининга углеводных нарушений при беременности.

#### 4.1.2 Особенности терапии ГСД

Традиционным методом коррекции гипергликемии и управления ГСД является немедикаментозная терапия, основанная на коррекции питания. При неэффективности диетотерапии назначается инсулинотерапия, или, в некоторых странах, пероральная сахароснижающая терапия. На долю инсулинотерапии в лечении ГСД, по данным опубликованных работ, приходится не более 20-30% случаев[120]. По результатам проведенного нами анализа получены согласующиеся данные. Однако оценить эффективность применявшихся мер не представлялось возможным в рамках ретроспективного анализа в связи с отсутствием данных о компенсации углеводного обмена в медицинской документации. По данным опубликованных работ [112-113], неэффективность немедикаментозных методов коррекции гипергликемии и необходимость в назначении инсулина при ГСД может быть связана с ранним развитием ГСД, потенциально обусловленным дефектом инсулинпродуцирующей возможности организма, а на более поздних сроках потребность в инсулинотерапии может быть связана с выраженной ИР. В нашей работе в 72,8% случаях инсулинотерапия также была назначена беременным с более ранним дебютом ГСД, но при оценке взаимосвязи статистически значимая корреляция не отмечена. Кроме того, в подтверждение данным литературы было получено, что одним из значимых факторов, связанных с назначением инсулина, было

наличие ожирения и возраст женщины старше 30 лет. Обращает на себя внимание, что чаще всего беременным назначалась инсулиноterapia в базальном режиме, 10% из общих 16% случаев назначения инсулина, что также согласуется с данными последних опубликованных работ. В работе Месасси F et al. [121], в которой проводилась оценка особенностей фармакологической терапии при ГСД, продемонстрировано, что около 60% назначения инсулина приходится именно на базальный режим, реже назначается базис-болюсная инсулиноterapia, и на последнем месте по частоте - назначение инсулина в режиме препрандиальных инъекций. [113] Частая потребность именно в базальной инсулинотерапии может говорить о ведущей роли повышения эндогенной продукции глюкозы в патогенезе ГСД, что может быть связано с особенностями этиопатогенеза ГСД, выходящего за рамки известных механизмов нарастания ИР периферических тканей на фоне повышения активности плацентарных контринсулярных гормонов.

#### **4.1.3 Особенности течения беременности при ГСД**

При оценке особенностей течения беременности в нашем исследовании установлено, что у значимой части беременных развивались различные гестационные осложнения. Наиболее частым зарегистрированным осложнением в анализируемой группе была ФПН различной степени тяжести (30%). Вклад гипергликемии в развитие плацентарной недостаточности опосредован микроциркуляторными нарушениями на фоне оксидативного стресса, приводящими к нарушению маточно-плацентарного кровотока различной степени выраженности [122]. В литературе представлены согласующиеся с результатами нашего анализа данные о средней частоте встречаемости ФПН в популяции, достигающей 20-30 % на фоне различных гестационных и экстрагенитальных патологических состояний. Развитие ФПН может стать причиной острой или хронической внутриутробной гипоксии плода, задержки внутриутробного развития. В нашей работе также в 3-х наблюдениях после родоразрешения зарегистрирована гипотрофия плода, во всех случаях дети были рождены от матерей с ФПН. Что подтверждает чрезвычайную важность тщательного мониторинга состояния плаценты и развития плода в течение периода гестации для предотвращения тяжелых последствий.

Высоко распространена была среди анализируемой группы также преэклампсия различной степени тяжести – 25,4%, что во много раз превышает общепопуляционные

показатели (3-5%) [123], и сопоставимо с описанной в литературе частотой развития ПЭ (25–70%) при ГСД [124-125].

В развитии многоводия основную роль играет полиурия плода, реакция водной оболочки плода в ответ на повышенное содержание глюкозы в околоплодных водах, так как она проходит через плацентарный барьер. Многоводие у беременных с нарушениями углеводного обмена также связывают с нарушением глотательных движений у плода в условиях хронической гипоксии. Частота развития патологии объема амниотической жидкости в общей популяции составляет 2-5%, при этом в структуре причин развития много- и маловодия важную роль играют нарушений углеводного обмена у беременных. Полученная в нашем исследовании частота выявления многоводия (5,6%) и маловодия (8,5%) оказалась на порядок выше общепопуляционных данных.

Многочисленные работы демонстрируют повышение частоты родоразрешения путем КС при ГСД, в ходе настоящего анализа установлено, что КС в исследуемой группе проводилось в 22,5% случаев, что несколько ниже описанной в недавних исследованиях средней частоты данного вида родоразрешения у пациенток с ГСД (31–39,4%) [126-127] и сопоставимо с общепопуляционными показателями применения КС в нашей стране (24–25%) [128]. Частыми осложнениями в родах были разрывы ОМТ, преждевременное излитие околоплодных вод и слабость родовой деятельности.

Таким образом, несмотря на то что в целом данное заболевание характеризуется достаточно мягкой гипергликемией и наличие установленного диагноза подразумевает контроль и управление гликемией в период беременности, обращает на себя внимание чрезвычайно высокий процент развития различных гестационных нарушений у женщин с ГСД. В связи с тем, что анализ проводился ретроспективно, оценить степень компенсации углеводного обмена и ее влияние на выраженность гестационных осложнений на данном этапе исследования не удалось.

#### **4.1.4 Перинатальные исходы при ГСД**

Одним из неблагоприятных и частых осложнений ГСД является диабетическая фетопатия, наиболее классическим проявлением которого выступает макросомия плода. Крупный к гестационному возрасту вес плода является фактором риска развития

функциональных перинатальных нарушений, а также родового травматизма. По данным проведенного анализа получено, что средняя масса плода при рождении составила около 3500 г, а максимальный вес новорожденного составил 4790 г. Частота родов крупным плодом (4000 г и более) составила 16,43% (35 из 213), что сопоставимо с описанными в литературе данными частоты макросомии при ГСД (16–21%), и превышает общепопуляционные показатели примерно в 1,5-2 раза (8,3-12,3%). [127] Как и ожидалось, в исследовании выявлена положительная корреляция ГПВ матери с массой тела новорожденного, что подчеркивает значимость контроля за набором массы тела беременной женщиной в профилактике макросомии. Наряду с макросомией обращают на себя внимание частые неврологические перинатальные осложнения – около 17% новорожденных с синдромом угнетения и/или признаками ишемии ЦНС, при этом общепопуляционный показатель перинатального поражения ЦНС по некоторым эпидемиологическим данным составляет 715:1000 детей первого года жизни. [129]. Известно, что на качество постнатальной жизни ребенка чрезвычайно важное влияние оказывает характер его развития в перинатальном периоде, поэтому материнская гипергликемия, воздействующая на ребенка в период антенатального развития, серьезно сказывается на адаптационной способности и состоянии нервной системы новорожденного [130]. При проведении корреляционного анализа обратило на себя внимание, что суммарный риск неблагоприятных последствий коррелировал с наличием у матери отягощенного анамнеза, многоводия и/или маловодия в период беременности, ФПН, преэклампсии, наличием у матери варикозной болезни и миопии, а также уровнем глюкозы крови новорожденного в первые сутки после родов менее 3,0 ммоль/л и уровнем билирубина более 80 мкмоль/л.

В послеродовом периоде в большинстве случаев показатели гликемии у женщин и новорожденных были, преимущественно, в пределах нормальных значений. Нарушения углеводного обмена у матери являются значимым фактором риска развития неонатальных гипогликемических состояний, в то время как встречаемость гипогликемии не в группах риска составляет примерно 1-5 случаев на 1000 новорожденных [131]. По результатам проведенного нами анализа гипогликемия выявлена у 6% новорожденных детей, но при этом стоит отметить, что ни в одном случае состояние не фиксировалось в медицинской документации. Это позволяет предположить, что своевременная коррекция состояния не проводилась. Многочисленные исследования показывают, что гипогликемии в неонатальном периоде приводят к различным неврологическим нарушениям в постнатальной жизни (судорожный синдром, задержка психомоторного развития,

сниженные показатели IQ, нарушение когнитивных функций и др.). Это связано с повреждающим действием низкого уровня глюкозы на нейроны головного мозга. В связи с чем контроль гликемии в раннем послеродовом периоде у новорожденного от матери с ГСД должен отличаться от мониторинга глюкозы в других группах: контроль глюкозы должен проводиться не позднее, чем через 30-60 минут после рождения. В последующем необходим динамический контроль уровня глюкозы. В нашем анализе выявлено, что у 70% новорожденных с неонатальной гипогликемией зафиксирована церебральная ишемия, а 50% из них в диагноз вынесен синдром угнетения ЦНС. Развитие перинатального поражения ЦНС у детей с неонатальной гипогликемией в анализируемой группе не позволяет исключить отсутствие своевременного выявления гипогликемии и купирования состояния, что могло стать причиной развития неврологических осложнений.

Таким образом, полученные в исследовании данные свидетельствуют о сохраняющихся высоких рисках ГСД в отношении неблагоприятного течения беременности и родов, несмотря на установленный диагноз и проводимую коррекцию.

#### **4.1.5 Особенности течения и исходов беременности в зависимости от срока манифестации ГСД**

Ряд исследований демонстрирует связь срока развития ГСД и, соответственно, длительности воздействия гипергликемии на течение беременности и развитие плода. Вразрез с общепринятым представлением о развитии ГСД преимущественно во второй половине беременности, обусловленном нарастанием ИР и относительной инсулиновой недостаточности, многочисленные недавние исследования демонстрируют увеличение выявления ГСД на ранних сроках беременности [132, 133]. В нашей работе также было получено, что манифестация ГСД в относительно ранние сроки беременности превалировала над выявляемостью заболевания после 24 недели гестации. В целом беременные с более ранней манифестацией ГСД по сравнению с группой более позднего выявления ГСД характеризовались более молодым возрастом, менее 25 лет, наличием признаков ранее перенесенного ГСД в анамнезе, тенденцией к недостаточности тиреоидной функции, так как уровень ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл коррелировал с манифестацией ГСД на более ранних сроках беременности, более высоким уровнем глюкозы в послеродовом периоде. Более поздний манифест ГСД, в свою очередь, был ассоциирован с более выраженной ГПВ, более 15 кг, что может быть связано с ведущей ролью в этиопатогенезе ГСД именно нарастания и усугубления ИР на этих сроках беременности на фоне

избыточного набора веса. По данным Hannah W и соавт. раннее развитие ГСД также было ассоциировано с такими факторами риска, как предыдущий анамнез ГСД, семейный анамнез диабета, многоплодие, и, в отличие от наших данных, ГПВ и исходный ИМТ. [133]

Ряд проведенных работ демонстрирует более тяжелые риски развития неблагоприятных последствий ГСД при раннем развитии заболевания по сравнению с манифестировавшим на сроке 24-28 недель гестации. К примеру, в работе Mustafa M и соавт. [115] получено, что женщины с ранним ГСД имели значительно более высокий риск гестационной гипертензии, послеродовых углеводных нарушений, ПР, макросомии, и более частую потребность в интенсивной терапии новорожденных по сравнению с потомством женщин со классическим развитием ГСД после 24 недели. Частота КС и ПР также была выше в группе раннего ГСД. В нашем исследовании также проведено сравнение осложнений течения и исходов беременности в зависимости от срока манифестации ГСД. По результатам сравнительного анализа большинство осложнений течения беременности и неблагоприятные исходы родов, в отличие от приведенных выше опубликованных работ, были сопоставимы в обеих группах, однако отмечена убедительная тенденция к более частому развитию ПИОВ, слабости РД, разрывов ОМТ, перинатального поражения ЦНС с ранним манифестом ГСД, в то время как КС и макросомия плода чаще регистрировались в группе более позднего выявления ГСД. При этом несмотря на то, что при детальном анализе основных исходов беременности и осложнений в родах в зависимости от срока выявления ГСД статистически значимой разницы не получено, суммарный риск неблагоприятных исходов беременности достоверно выше оказался в группе более ранней манифестации ГСД (31,8%) по сравнению со 2-й группой (23,2%) ( $p < 0,05$ ). В связи с чем можно сделать вывод о том, что длительность негативного воздействия и, соответственно, срок развития ГСД при беременности могут иметь влияние на течение беременности, а своевременное выявление нарушений углеводного обмена имеет принципиально важное значение в профилактике развития негативных последствий.

#### **4.1.6. Особенности течения беременности в зависимости от уровня гликемии в дебюте заболевания**

С использованием новых критериев диагностики ГСД во многих странах показатели распространенности данной патологии в популяции кратно увеличились. Широкое внедрение клинических рекомендаций IADPSG в 2010 г в клиническую практику,

регламентирующих универсальный одноэтапный скрининг и низкие диагностические пороги определения ГСД, привело к стремительному повышению показателей выявляемости ГСД среди беременных. Вопросом обсуждения и разногласий на сегодняшний день все еще остается порог гликемии для определения ГСД и подходы к проведению скрининга. На основании накопленного за последние годы опыта и проведенных работ, опубликованы свежие данные об относительно низких рисках развития неблагоприятных исходов при столь незначимом отклонении гликемии и использовании строгих критериев определения женщин в группу медицинского наблюдения при ГСД. [12] По нашим данным несмотря на то, что чаще ГСД был установлен на основании значений ГПН более 5,3 ммоль/л, вклад минимального превышения гликемии (5,1-5,2 ммоль/л) в выявляемость ГСД оказался существенным – более трети всех случаев ГСД (36,5%). По рекомендациям некоторых профессиональных международных сообществ, в том числе обновленным рекомендациям Американской диабетической ассоциации, данный уровень гликемии (ниже 5,3 ммоль/л) может не соответствовать диагностическому порогу определения ГСД [31, 5, 18]. В связи с этим для оценки влияния выраженности гипергликемии в дебюте заболевания в нашей работе была проведена сравнительная оценка течения беременности при минимальном повышении ГПН (5,1-5,3 ммоль/л) и более выраженном (5,3 и более ммоль/л) на момент диагностики ГСД. Выявлено, что ГПН  $\geq 5,3$  ммоль/л на момент диагностики ГСД достоверно чаще была характерна для женщин с повторной беременностью и повторными предстоящими родами, признаками отягощенного личного анамнеза по ГСД (крупный плод в анамнезе), с относительно ранним развитием ГСД (на сроке  $< 24$  недель гестации).

Продемонстрирована убедительная тенденция к более частому выявлению гестационных осложнений, таких как преэклампсия, ПИОВ, КС и многоводия, в группе более высокой гликемии в дебюте заболевания, однако статистически достоверной разницы между группами с разным уровнем глюкозы в дебюте ГСД не выявлено. В недавно опубликованном большом ретроспективном исследовании, включавшем более 22 тысяч беременных, ГПН  $\geq 5,1$  ммоль/л был сопоставим по исходам беременности с группой более высокого уровня глюкозы, в том числе выявленного в рамках ПГТТ [134]. Более высокий риск неблагоприятных исходов наблюдался при ГПН  $\geq 5,1$  ммоль/л в первом триместре у женщин с более высоким ИМТ ( $\geq 24-25$  кг/м<sup>2</sup>). В то же время имеются данные об отсутствии значимости ГПН менее 5,3 ммоль/л в отношении риска развития негативных исходов при ГСД. Отсутствие достоверной разницы в частоте развития гестационных нарушений в обеих группах в нашем исследовании не позволяет исключить значимость

применяющихся в настоящее время в нашей стране критериев определения ГСД, основанных даже на минимальном отклонении уровня ГПН выше 5,0 ммоль/л.

## **4.2 Обсуждение проспективной части исследования**

### **4.2.1 Общая характеристика группы проспективного наблюдения**

Полученная характеристика группы проспективного наблюдения демонстрирует аналогичную установленной в рамках ретроспективного анализа тенденцию к изменению традиционного портрета беременной женщины с ГСД. Общая группа исследуемых характеризовалась преимущественно возрастом старше 30 лет, нормальной исходной массой тела и ИМТ, умеренной ГПВ и относительно мягкой гипергликемией на момент диагностики ГСД. При оценке всех возможных факторов риска и коморбидных состояний при ГСД в анализируемой группе, мы установили, что по частоте встречаемости и значимости среди всех факторов риска после возраста и отягощенной наследственности, на третье место выходит анемия и гипотиреоз. В данной группе гипотиреоз наблюдался более чем у 18% беременных. Полученные данные подтверждают изменение типичного фенотипа женщины с ГСД, что согласуется с результатами анализа первой части нашей работы, и подчеркивают значимость проведения универсального скрининга углеводных нарушений в когорте беременных.

### **4.2.2 Патофизиологические аспекты развития ГСД**

Полученные нами данные указывают на отсутствие выраженной ИР у большинства беременных женщин с ГСД, включенных в исследование тканей (индекс НОМА-IR  $\geq 2,7$  обнаружен у 31% женщин), что идет вразрез с общепринятой картиной понимания патофизиологии ГСД. Низкая распространенность выраженной ИР в анализируемой группе может быть связана с ранним развитием ГСД у данных женщин, на сроках беременности, еще не характеризующихся физиологическим изменением гормонального фона, что еще раз подчеркивает необходимость поиска новых механизмов нарушения углеводного обмена в данной категории женщин.

В основу некоторых исследований положен поиск связи между нарушением инсулинпродуцирующей функции  $\beta$ -клеток ПЖЖ у беременных и изменением продукции инкретинов [16]. Однако работы, посвященные изучению состояния и взаимосвязи данных систем, в настоящее время крайне малочисленны. В нашей работе впервые выполнена подробная оценка функциональных резервов островковых клеток ПЖЖ и L-клеток тонкого кишечника с определением гормонального профиля как натощак, так и на фоне пищевой нагрузки. По нашим данным, беременные с ГСД характеризуются высоким уровнем базального ГПП-1, медиана значений базального уровня ГПП-1 составила 1,16 [0,94; 1,22], и недостаточным приростом его после пищевой нагрузки у женщин с более поздним манифестом ГСД. В исследовании Nadkarni P. et al. [69] также был продемонстрирован неадекватно повышенный уровень ГПП-1 у женщин с ГСД. В то же время результаты исследования базального ГПП-1 в нашем исследовании радикально отличаются от данных опубликованных работ по СД 2 типа, в большинстве которых выявлялся минимальный, близкий к нулевым значениям уровень ГПП-1 до пищевой нагрузки. Высокий уровень ГПП-1 натощак у женщин с ГСД может быть связан с изменением функционального состояния L-клеток тонкого кишечника, аналогично физиологическим изменениям состояния  $\beta$ -клеток ПЖЖ, направленное на поддержание нормогликемии у беременных, кроме того, повышение уровня инкретинов в крови может отражать состояние инкретинорезистентности, подобное ИР при ГСД и СД 2 типа.

Уровень инсулина и с-пептида в анализируемой группе соответствовал физиологическим концентрациям и демонстрировал удовлетворительный постпрандиальный ответ.

Известно, что в генезе СД 2 типа ведущее место занимает гиперглюкагонемия. В отношении беременности на сегодняшний день сведения о состоянии  $\alpha$ -клеток ПЖЖ отсутствуют, в связи с чем определение нормдиапазона для беременных представляет сложность. Выявлено, что беременные с ранним развитием ГСД в нашем исследовании характеризовались относительной базальной гиперглюкагонемией по сравнению с группой более позднего развития заболевания: 70,9 [57,7; 109,2] против 61,7 [46,6; 87], соответственно,  $p=0,04$ . Полученные результаты частично согласуются с результатами исследования Саприной Т. В. и др. (2016), по данным которого при беременности, осложненной ГСД, фиксируется более высокая базальная и стимулированная глюкагонемия, наиболее ярко выраженная при раннем дебюте ГСД. Однако, стоит отметить, что в указанное исследование были включены женщины только с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, что могло определять более высокий уровень глюкагона в данной когорте. [16] По

нашим результатам важной особенностью, которая может играть роль в поддержании гликемии на высоком уровне, стала парадоксальная реакция глюкагона на пищевую нагрузку. Немедленное подавление секреции глюкагона в альфа-клетках ПЖЖ при поступлении глюкозы у здоровых людей имеет важное значение в бигормональной регуляции гликемии [78]. В нашем исследовании выявлено отсутствие подавления уровня глюкагона в ответ на прием пищи у женщин как в группе раннего развития ГСД, так и в группе позднего манифеста заболевания, более того, у значительной части женщин отмечался прирост уровня глюкагона вместо снижения. Аналогичные данные были получены ранее при исследовании секреции глюкагона у пациентов с предиабетом, у которых также отмечался невысокий уровень базального глюкагона и отсроченная супрессия его в ходе ОГТТ. Следовательно, персистирующая гиперглюкагонемия может играть роль в развитии как тощаковой, так и постпрандиальной гипергликемии у женщин с ГСД.

Отдельно были проанализированы особенности гормонального профиля в зависимости от выраженности гипергликемии в дебюте заболевания. Получено, что базальный уровень ГПП-1 не зависел от уровня ГПН. С учетом достоверно отличающихся значений инсулина и с-пептида в группах разной выраженности гипергликемии на момент постановки диагноза, можно сделать вывод о том, что ГПП-1 значимо не оказывал стимулирующее влияние на  $\beta$ -клетки ПЖЖ, несмотря на его высокие значения как натощак, так и после пищевой нагрузки, что может характеризовать наличие инкретинорезистентности у данной категории пациентов.

В результате корреляционного анализа было обнаружено, что более высокий базальный уровень ГПП-1 сопровождается более значимой постпрандиальной секрецией инсулина. В то же время, высокий уровень инсулина и с-пептида сопровождается менее выраженным инкретиновым ответом, что может объясняться меньшей потребностью в стимулирующем эффекте ГПП-1 при исходной гиперинсулинемии. Также обращает на себя внимание отрицательная корреляция прироста ГПП-1 с одним из наиболее клинически значимых и изученных параметров ВГ - MAGE ( $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ ), а также с индексом лабильности гликемии LI ( $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ ) и J-индексом, характеризующем качество углеводного контроля. Из этого следует, что более выраженная секреция ГПП-1 в ответ на пищевую нагрузку обеспечивает более стабильный гликемический профиль и снижение вариабельности гликемии, что имеет чрезвычайно важное значение в контроле углеводного обмена и профилактике осложнений.

Установлено, что чем выше базальный уровень глюкагона у беременной, тем менее выражен секреторный эффект  $\beta$ -клеток, что может объяснять значимость выраженной патологической гиперглюкагонемии в генезе ГСД.

Таким образом, наиболее значимыми характеристиками состояния островковой функции ПЖЖ и L-клеток ПЖЖ, выявленными в нашей работе, являются отсутствие адекватного подавления глюкагона в ответ на пищевую нагрузку, особенно при более позднем развитии ГСД, а также высокий уровень ГПП-1 натощак в общей группе, и недостаточный его постпрандиальный прирост у женщин с более поздним манифестом заболевания.

#### 4.2.3 Тиреоидный статус при ГСД

Высокая частота нарушений углеводного обмена и снижения функциональной активности щитовидной железы в период беременности обуславливает высокий интерес специалистов и ученых к поиску возможной взаимосвязи данных патологий. По данным некоторых исследований снижение тиреоидных гормонов и их эффектов при беременности может быть связано с усугублением уже имеющейся физиологической ИР, что может иметь значение в повышении риска развития ГСД у женщин [88, 89]. В нашем исследовании было получено, что уровень ТТГ более 2,5 мкМЕ/мл, в том числе на фоне принимаемой терапии, наблюдался у 24,9% беременных. При этом по данным медицинской документации гипотиреоз был вынесен в диагноз лишь в 10% случаев. Это говорит о том, что число реальных случаев гипотиреоза, в том числе не диагностированного и не компенсированного заместительной гормональной терапией, превышало количество установленных диагнозов. Стоит отметить, что более высокие значения ТТГ оказались ассоциированы с ранним манифестом ГСД, что потенциально может играть роль в этиопатогенезе ранних метаболических нарушений при беременности. В группе проспективного наблюдения частота встречаемости гипотиреоза у женщин с ГСД оказалась еще выше – более 15,8%. В то время как распространенность гипотиреоза среди всех беременных женщин в общей популяции составляет от 0,3% до 3% [82].

Таким образом, несмотря на противоречивые результаты исследований, есть основания предполагать, что нарушение баланса тиреоидных гормонов может быть отправной точкой для развития ИР и в дальнейшем развития ГСД. Выявление ассоциации между нарушением тиреоидной функции и гестационным диабетом может помочь в

прогнозировании, ранней диагностике и профилактике осложнений. Это подчеркивает важность контроля уровня ГТГ у беременных женщин с ГСД на ранних сроках беременности для своевременного выявления и коррекции нарушений.

#### 4.2.4 Флэш-мониторинг гликемии при ГСД

Известно, что при беременности даже частый самоконтроль может быть недостаточно эффективным инструментом в контроле гликемии из-за ее выраженной лабильности в этот период, в связи с чем возможно упущение из внимания скрытых периодов дисгликемии. Непрерывный мониторинг глюкозы, помимо простого увеличения количества измерений глюкозы, обеспечивает детальную информацию о характере и тенденциях изменения уровня глюкозы, суточных колебаниях гликемии, позволяет идентифицировать периоды скрытых ночных гипогликемий, постпрандиальных гипергликемий. Однако возможности НМГ разработаны первоначально для пациентов с СД, в связи с чем получение информации об амбулаторном гликемическом профиле у лиц с промежуточными формами нарушений углеводного обмена, в том числе в период беременности, может быть ограничено. При использовании классических целевых значений времени в диапазонах, как и ожидалось, большая часть беременных находилась основную часть времени в диапазоне нормы, чрезвычайно высоким оказался процент времени нахождения в диапазоне низких значений, что еще раз подчеркивает неприменимость принятых классических параметров для беременных. В отличие от некоторых опубликованных ранее данных, не отметивших существенных различий в средней гликемии, тощачковой и постпрандиальной гликемии, а также общей продолжительности гипо- и гипергликемии у беременных с ГСД по сравнению со здоровыми беременными, в нашей работе средний уровень гликемии в группах составил  $4,724 \pm 0,37$  ммоль/л vs  $4,24 \pm 0,34$  ммоль/л, соответственно ( $p < 0,001$ ). При оценке средних значений глюкозы за все временные промежутки в течение 10-14 дней мониторинга глюкозы получено, что, в целом, амбулаторный гликемический профиль всех беременных с ГСД находился в пределах целевого диапазона. Однако, несмотря на относительно хороший гликемический контроль по данным глюкометрии и нахождение среднесуточных гликемических профилей за весь период использования датчика в целевом диапазоне, подробный анализ показателей флэш-мониторирования гликемии продемонстрировал, что значения глюкозы крови за пределами целевого диапазона

встречались достаточно часто. Это позволяет сделать вывод о том, что использование той же концепции, основанной на анализе паттернов с применением известных на сегодняшний день критериев оценки в период беременности может быть недостаточно информативным и применимым в реальной клинической практике. Оценка гликемической кривой и особенностей вариабельности глюкозы у беременных женщин связана с определенными сложностями, связанными с отсутствием стандартизации использования систем НМГ у беременных женщин. Это связано с тем, что в отношении периода беременности установлены специфические целевые диапазоны для параметров гликемического контроля. Кроме того, беременность сопровождается физиологическим изменением состава интерстициальной жидкости, что также может повлиять на точность датчика. В связи с чем применение новых параметров, отражающие качество гликемического контроля, таких как время в диапазонах: время в целевом диапазоне (% TIR), время в диапазоне ниже целевого (% TBR), время в диапазоне выше целевого (% TAR), в период гестации может быть недостаточно информативно. Целевые диапазоны указанных параметров в настоящее время определены для пациентов с сахарным диабетом, характеризующихся хронически персистирующим нарушением метаболизма, в отличие от которых ГСД ограничен обычно явным изменением углеводного обмена лишь на определенный срок.

По данным проведенного мониторинга гликемия у обследованных пациентов была разнородной, однако общими закономерностями являются превышение целевого уровня гликемии натощак и еще более выраженное повышение пороговых значений гликемии в постпрандиальный период. Указанные выше закономерности имели место как у лиц с ранним стартом ГСД, так и с классическим вариантом манифеста на сроке после 24 недели, и были обусловлены как влиянием внешнесредовых факторов, таких как погрешности в питании, так и эндогенными причинами, особенностями секреции инсулина и утилизации глюкозы. Несмотря на то, что средние показатели гликемии за 2 недели находились в пределах целевого диапазона, подробный анализ графиков анализируемой группы демонстрирует наличие эпизодов гипергликемии, клинически значимой в период беременности в отношении влияния на развитие плода. Полученные нами данные доказывают, что при беременности неприемлемо использование в качестве параметров компенсации усредненных значений за длительный промежуток времени, так как анализ изолированных дней демонстрирует несогласующиеся показатели. При беременности каждый отдельно прожитый эпизод гипергликемии может быть значимым фактором негативного эпигенетического воздействия на развитие плода. Таким образом, можно сделать вывод о том, что оценка традиционных параметров АГП подходят для оценки

компенсации углеводного обмена у хронически больных СД и не может быть приемлема для беременных женщин с ограниченным по продолжительности нарушением углеводного обмена.

По результатам проведенного анализа выявлена значимая вариабельность гликемии при ГСД, имеющая важное значение в развитии диабетических осложнений. Следовательно, можно предположить, что высокая частота развития неблагоприятных исходов беременности при ГСД, несмотря на незначительное повышение уровня глюкозы, по-видимому, связано с наличием выраженной гликемической вариабельности при данном состоянии. Выявленные значимые различия в подавляющем большинстве параметров вариабельности глюкозы у беременных женщин с ГСД, даже удовлетворительно компенсированном по данным глюкометрии, подчеркивает информативность применения НМГ в данной группе пациентов.

Наличие постпрандиальных эпизодов гипергликемии по данным мониторинга гликемии отражает значимость именно контринсулярной активности в патогенезе ГСД и гипергликемии у беременных, а не эндогенного глюконеогенеза по аналогии с СД. Таким образом, учитывая физиологические изменения в период гестации, целесообразно изменение диапазонов нормы для глюкозы, определяемой в интерстициальной жидкости, и стандартизации подходов при интерпретации показателей мониторинга для беременных. Увеличение пула данных по мониторингу гликемии и характеру суточных колебаний при ГСД позволит уточнить пороговые значения допустимой гликемии как в тощачовые периоды, так и в постпрандиальные, так как использование современных устройств, широко применяющихся при СД, обеспечивают получение большего массива информации и при ГСД.

#### **4.2.5 Особенности течения и исходы беременности в проспективной части наблюдения**

Наиболее часто встречающимися осложнениями течения беременности и родов оказались ФПН (31%) и разрывы ОМТ (22%), что в целом согласуется с результатами ретроспективного анализа. Стоит отметить, что, если в ретроспективной части исследования оценить степень компенсации углеводного обмена и ее влияние на развитие осложнений ГСД не представлялось возможным, в группе проспективного наблюдения в большинстве своем достигнуты целевые значения гликемического контроля. При этом при анализе перинатальных исходов выявлено, что частота развития осложнений со стороны

плода, в целом, в группе проспективного наблюдения оказалась сопоставима с общепопуляционными показателями. Данная закономерность может свидетельствовать о том, что непосредственно материнская гипергликемия, прежде всего, отражается на развитии и состоянии плода, а поддержание глюкозы в нормодиапазоне играет важнейшую роль в профилактике перинатальных осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящего исследования впервые проведен широкий анализ распространенности ГСД в г. Москве на примере одного из административных районов города (ЮВАО г. Москвы), проанализированы основные клинико-анамнестические характеристики, особенности течения и исходы беременности у женщин с ГСД. Выявлено, что клинико-лабораторный фенотип беременной женщины с ГСД в настоящее время претерпевает радикальные изменения, сдвигается классическая концепция определения факторов риска развития ГСД и его осложнений, что на сегодняшний день безусловно подтверждает необходимость проведения скрининговых мероприятий в когорте беременных женщин. Установлено, что в большинстве случаев диагноз устанавливают по уровню ГПН. Расширены представления о течении беременности и исходах при ГСД в популяции женщин г. Москвы. Полученные результаты указывают на очень высокую распространенность неблагоприятных осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода, кратно превышающую общепопуляционные показатели, при отсутствии тщательного контроля и наблюдения за беременной женщиной. Установлено, что наиболее значимыми факторами риска осложненного течения ГСД является ожирение и отягощенный наследственный анамнез. В результате сравнительного анализа выявлено, что суммарный риск развития неблагоприятных исходов беременности достоверно выше у беременных с ранней манифестацией ГСД. Впервые на российской популяции беременных женщин изучено состояние инкретинового ответа (ГПП-1, глюкагона, резервных возможностей  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (инсулин, с-пептид)) при раннем и позднем развитии ГСД, что позволило расширить существующее представление о механизмах нарушений углеводного обмена при беременности. Установлено, что ГСД характеризуется повышенным уровнем базального ГПП-1, превышающем данные исследований на других группах пациентов. При этом высокий уровень ГПП-1 не был связан с повышением

секреторной способности  $\beta$ -клеток. В отношении секреции инсулина и с-пептида при ГСД установлено сохранение физиологического ответа в виде удовлетворительного прироста показателей после пищевой нагрузки. У беременных с ГСД выявлено нарушение ответа глюкагона на пищевую нагрузку, характеризующееся отсутствием подавления, а зачастую парадоксальным повышением уровня глюкагона после углеводной нагрузки. Кроме того, выявлено, что уровень глюкагона повышается с возрастом женщин. Выявленные закономерности станут основанием для продолжения исследовательских работ в этом направлении, так как расширение понимания патофизиологических основ развития гестационного диабета позволит изучить новые интервенционные возможности, направленные на профилактику ГСД и его осложнений, как ранних, так и более отсроченных. Выполнена оценка тиреоидного статуса у большой группы беременных женщин с ГСД, в результате которой установлена высокая частота развития гипотиреоза у данных женщин, что свидетельствует об обязательной необходимости раннего скрининга гипотиреоза в группе беременных с ГСД. Кроме того, в нашем исследовании впервые проведено комплексное изучение особенностей гликемического профиля и вариабельности глюкозы с использованием системы непрерывного мониторинга гликемии Freestyle libre flash у беременных женщин с ГСД, результаты которого позволили получить более полную картину гликемической кривой в течение дня, подтвердили информативность и приемлемость данного метода мониторинга гликемии в группе беременных женщин, и одновременную неприемлемость использования традиционных параметров оценки амбулаторного гликемического профиля с использованием усредненных значений в период беременности.

## 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 заболевания 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 variability, 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ACOG - Американского Колледжа Акушеров и Гинекологов

ADA - American Diabetes Association;

ADDR – среднее значение рисков

ADIPS - Australasian Diabetes in Pregnancy Society;

CDA - Canadian Diabetes Association

CONGA - непрерывное перекрывающееся чистое гликемическое действие

CV – коэффициент вариабельности глюкозы

EBCOG - The European Board and College of Obstetrics and Gynecology.

FIGO - The International Federation of Gynecology and Obstetrics;

HAPO - Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – Гипергликемия и Неблагоприятные Исходы беременности

HbA1c - гликированный гемоглобин

HbGI – индекс риска гипергликемий

HOMA - homeostasis model assessment

IADPSG - Международная Ассоциация групп изучения диабета и беременности

IDF - Международная диабетическая федерация

IRS -1 - субстрат инсулинового рецептора

J- индекс - индикатор качества контроля гликемии

LBGI – индекс риска гипогликемий

LI - индекс лабильности гликемии для оценки риска тяжелых гипогликемий

MAGE - (Mean Average of Glucose Excursions – средняя амплитуда колебаний глюкозы

MAG – отражает скорость изменения уровня глюкозы

NICE - National Institute for Health and Care Excellence;

PI3K - фосфатидилинозитол-3-киназа

RANZCOG - Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists;

RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynecologists USPSTF - U.S. Preventive Services Task Force;

SD - стандартное отклонение

TAR - время в диапазоне выше целевого

TBR - время в диапазоне ниже целевого

TIR - время в целевом диапазоне

АГП – амбулаторный гликемический профиль

ВОЗ - Всемирной Организацией Здравоохранения

ВПР - врожденные пороки развития

ГВ - гликемическая вариабельность

ГИП - глюкозозависимый инсулиотропный полипептид

ГПВ - гестационная прибавка веса

ГПН – глюкоза плазмы натощак

ГПП-1- глюкагоноподобный пептид-1

ГПП-2- глюкагоноподобный пептид-2

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДФ - диабетическая фетопатия

ИЛ-1 $\beta$  - интерлейкин 1 $\beta$

ИЛ-6 - интерлейкин 6

ИМТ - индекс массы тела

ИР - инсулинорезистентность

КС – кесарево сечение

НМГ - непрерывный мониторинг глюкозы

ОМТ – органы малого таза

ОР – относительный риск

ОХС - общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПБДЭ - полибромированные дифенилэфиры

ПГТТ - пероральный глюкозо-толерантный тест

ПЖЖ - поджелудочной железы

ПИОВ - преждевременное излитие околоплодных вод

ПР – преждевременные роды

ПФАВ - полифтормалкильные вещества

ПХБ полихлорированные бифенилы

РДС - респираторный дистресс-синдром

СД – сахарный диабет

СЖК - свободных жирных кислот

СПКЯ - Синдром поликистозных яичников

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТТГ - тиреотропного гормона

ФНО - $\alpha$  - фактор некроза опухоли альфа

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ХАИТ - хронический аутоиммунный тиреоидит

ЦНС – центральная нервная система

ЭЛ - Эндотелиальная липаза

ЮВАО - Юго-Восточный административный округ

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Gopalakrishnan V, Singh R, Pradeep Y, Kapoor D, Rani AK, Pradhan S, Bhatia E, Yadav SB. Evaluation of the prevalence of gestational diabetes mellitus in North Indians using the International Association of Diabetes and Pregnancy Study groups (IADPSG) criteria. J Postgrad Med. 2015 Jul-Sep;61(3):155-8. doi: 10.4103/0022-3859.159306.
3. Статистические издания [Электронный ресурс] // Федеральная служба государственной статистики: [сайт]. – 2021. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 10.01.2022).
4. Петрухин В. А., Бурумкулова Ф. Ф. Гестационный сахарный диабет // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2014. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gestatsionnyu-saharnyy-diabet-3> (дата обращения: 01.04.2022).
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline. 2015. Diabetes and Pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period; cited 2016 Jul 18. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/>
6. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Lebenthal Y et. al. HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. Diabetes Care. 2019 Mar;42(3):372-380. doi: 10.2337/dc18-1646.
7. Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, Khan KS, Hitman GA, Thangaratinam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. Diabetologia. 2016 Jul;59(7):1403-1411. doi: 10.1007/s00125-016-3927-2.

8. Burlina S, Dalfrà MG, Chilelli NC, Lapolla A. Gestational Diabetes Mellitus and Future Cardiovascular Risk: An Update. *Int J Endocrinol.* 2016; 2016:2070926. doi: 10.1155/2016/2070926.
9. Retnakaran R. Hyperglycemia in pregnancy and its implications for a woman's future risk of cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Nov;145:193-199. doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.008
10. Deacon CF, Ahrén B. Physiology of incretins in health and disease. *Rev Diabet Stud.* 2011 Fall;8(3):293-306. doi: 10.1900/RDS.2011.8.293.
11. Brown FM, Wyckoff J. Application of One-Step IADPSG Versus Two-Step Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in the Real World: Impact on Health Services, Clinical Care, and Outcomes. *Curr Diab Rep.* 2017 Aug 10;17(10):85. doi: 10.1007/s11892-017-0922-z.
12. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL, Van Marter J. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. *N Engl J Med.* 2021 Mar 11;384(10):895-904. doi: 10.1056/NEJMoa2026028
13. Древаль А.В., Шестакова Т.П., Бунак И.В. Гестационный сахарный диабет (по материалам скринингового исследования в Московской области) // Альманах клинической медицины. 2016. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gestatsionnyu-saharnyy-diabet-po-materialam-skriningovogo-issledovaniya-v-moskovskoy-oblasti> (дата обращения: 08.01.2022).
14. Дерябина Е.Г. Данные о распространенности гестационного сахарного диабета в Свердловской области: первый год по новым критериям диагностики. В: Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса; Москва, 24–27 февраля 2015 г. М.; 2015. с. 275.
15. Гурьев Д. Л., Степанова Е. М., Солоухина О. Е., Синкевич Л. А. и др. Внедрение федерального клинического протокола «Гестационный сахарный диабет» в Ярославской области // Доктор.Ру. 2016. № 7 (124). С. 61–66.
16. Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Гончаревич О.К., Будеева С.В., Прохоренко Т.С., Таширева Л.А., Мусина Н.Н., Дронова И.В. Состояние энтеропанкреатической гормональной системы при гестационном сахарном диабете. *Сахарный диабет.* 2016;19(2):150-157. <https://doi.org/10.14341/DM2004134-37>

17. Reyes-Lopez R, Perez-Luque E, Malacara JM. Metabolic, hormonal characteristics and genetic variants of TCF7L2 associated with development of gestational diabetes mellitus in Mexican women. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2014;30(8):701-706. doi:10.1002/dmrr.2538
18. Mosavat M, Omar SZ, Jamalpour S, Tan PC. Serum Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) and Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) in association with the Risk of Gestational Diabetes: A Prospective Case-Control Study. *J Diabetes Res*. 2020 Jan 29;2020:9072492. doi: 10.1155/2020/9072492.
19. Foghsgaard S, Vedtofte L, Andreasen C, Andersen ES, Bahne E, Bagger JI, Svare JA, Holst JJ, Clausen TD, Mathiesen ER, Damm P, Knop FK, Vilsbøll T. Women with prior gestational diabetes mellitus and prediabetes are characterised by a decreased incretin effect. *Diabetologia*. 2017 Jul;60(7):1344-1353. doi: 10.1007/s00125-017-4265-8.
20. Forbes S, Godsland IF, Taylor-Robinson SD, Bell JD, Thomas EL, Patel N, Hamilton G, Parker KH, Marshall I, Gray CD, Bedford D, Caslake M, Walker BR, Johnston DG. A history of previous gestational diabetes mellitus is associated with adverse changes in insulin secretion and VLDL metabolism independently of increased intrahepatocellular lipid. *Diabetologia*. 2013 Sep;56(9):2021-33. doi: 10.1007/s00125-013-2956-3.
21. Mazze R, Yogev Y, Langer O. Measuring glucose exposure and variability using continuous glucose monitoring in normal and abnormal glucose metabolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(7):1171–1175. doi:10.3109/14767058.2012.670413
22. Gáborová M, Doničová V, Bačová I, Pallayová M, Bona M, Peregrin I, et al. Variability and Risk Factors of Pregnant Women with and without Gestational Diabetes Mellitus Measured by Continuous Glucose Monitoring. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 25;18(7):3402. doi: 10.3390/ijerph18073402.
23. Dalfrà MG, Sartore G, Di Cianni G, et al. Glucose variability in diabetic pregnancy. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(8):853–859. doi:10.1089/dia.2010.0145
24. Nigam A, Sharma S, Varun N, Munjal YP, Prakash A. Comparative analysis of 2-week glycaemic profile of healthy versus mild gestational diabetic pregnant women using flash glucose monitoring system: an observational study. *Bjog*. 2019;126(Suppl 4):27–33. doi:10.1111/1471-0528.15849
25. Davis EM, Abebe KZ, Simhan HN, Catalano P, Costacou T, Comer D, Orris S, Ly K, Decker A, Mendez D, Day N, Scifres CM. Perinatal Outcomes of Two Screening Strategies

- for Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2021 Jul 1;138(1):6-15. doi: 10.1097/AOG.0000000000004431.
26. Feldman RK, Tieu RS, Yasumura L. Gestational Diabetes Screening: The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Compared With Carpenter-Coustan Screening. *Obstet Gynecol.* 2016 Jan;127(1):10-17. doi: 10.1097/AOG.0000000000001132.
27. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358: 1991–2002 doi: 10.1056 / NEJMoa0707943
28. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups consensus panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676–82 doi: 10.2337 / dc09-1848
29. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. World Health Organization. 2013. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85975>
30. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. *Сахарный диабет.* 2012;15(4):4-10. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5531>
31. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet. Gynecol.* 2018;131:e49–e64. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501.
32. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, Sanghera R. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42 Suppl 1:S255-S282. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.038.
33. Benhalima K, Mathieu C, Damm P, Van Assche A, Devlieger R, Desoye G, Corcoy R, Mahmood T, Nizard J, Savona-Ventura C, Dunne F. A proposal for the use of uniform diagnostic criteria for gestational diabetes in Europe: an opinion paper by the European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Diabetologia.* 2015 Jul;58(7):1422-9. doi: 10.1007/s00125-015-3615-7.

34. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, Cabero Roura L, McIntyre HD, Morris JL, Divakar H. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Oct;131 Suppl 3:S173-211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3
35. American Diabetes Association; Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1 January 2013; 36 (Supplement\_1): S67–S74. <https://doi.org/10.2337/dc13-S067>
36. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 17. Diabetes Advocacy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement\_1):S254-S255. doi: 10.2337/dc22-S017.
37. Nankervis MHD, Moses R, Ross GP, Callaway L, Porter C, Jeffries W, Boorman C, De Vries B, McElduff A. Australasian Diabetes in Pregnancy Society. ADIPS consensus guidelines for the testing and diagnosis of hyperglycaemia in pregnancy in Australia and New Zealand. 2014  
<https://www.adips.org/downloads/2014ADIPSGDMGuidelinesV18.11.2014.pdf>
38. Vambergue A. Gestational diabetes: diagnosis, short and long term management. *Presse Med*. 2013 May;42(5):893-9. French. doi: 10.1016/j.lpm.2013.02.316.
39. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 18;160(6):414-20. doi: 10.7326/M13-2905.
40. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, Sanghera R. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S255-S282. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.038.
41. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yogeve Y. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):4227-49. doi: 10.1210/jc.2013-2465.
42. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Dec 1;144(7):768-73. doi: 10.1016/0002-9378(82)90349-0.
43. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278–285

44. Eades C.E., Cameron D.M., Evans J.M.M. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. *Diabetes Res ClinPract.* 2017. 129:173-181. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.030.
45. Lee K.W., Ching S.M., Ramachandran V., Yee A., Hoo F.K. et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018. 18:494. doi: 10.1186/s12884-018-2131-4.
46. Mirghani Dirar A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes.* 2017;8(12):489-506. Available from <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v8.i12.489>.
47. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jul 11;5(1):47. doi: 10.1038/s41572-019-0098-8.
48. Бурумкулова Ф. Ф., Петрухин В. А., Гурьева В. М. и др. Ожирение и патологическая прибавка массы тела в патогенезе акушерских осложнений при гестационном сахарном диабете / *Акушерство и гинекология.* 2012. – Спецвыпуск. – С. 36-42
49. Lacal I, Ventura R. Epigenetic Inheritance: Concepts, Mechanisms and Perspectives. *Front. Mol. Neurosci.* 2018;11:292. doi: 10.3389/fnmol.2018.00292.
50. Rahman ML, Zhang C, Smarr MM, Lee S, Honda M, Kannan K, Tekola-Ayele F, Buck Louis GM. Persistent organic pollutants and gestational diabetes: A multi-center prospective cohort study of healthy US women. *Environ Int.* 2019 Mar;124:249-258. doi: 10.1016/j.envint.2019.01.027.
51. Hinkle SN, Buck Louis GM, Rawal S, Zhu Y, Albert PS, Zhang C. A longitudinal study of depression and gestational diabetes in pregnancy and the postpartum period. *Diabetologia.* 2016 Dec;59(12):2594-2602. doi: 10.1007/s00125-016-4086-1.
52. Tang Y, Lan X, Zhang Y, Zhou F, Cai C, Zhang J, Pang X, Hao L, Li R, Zeng G. Anxiety and depression on gestational diabetes mellitus in early pregnancy. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2020 Mar;49(2):179-184. Chinese. doi: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2020.02.002.
53. McIntyre HD, Kapur A, Divakar H, Hod M. Gestational Diabetes Mellitus-Innovative Approach to Prediction, Diagnosis, Management, and Prevention of Future NCD-Mother and Offspring. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Dec 3;11:614533. doi: 10.3389/fendo.2020.614533.

54. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1773-9. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60731-5.
55. Berggren EK, Presley L, Amini SB, Hauguel-de Mouzon S, Catalano PM. Are the metabolic changes of pregnancy reversible in the first year postpartum? *Diabetologia*. 2015 Jul;58(7):1561-8. doi: 10.1007/s00125-015-3604-x.
56. Eder M, Csapo B, Wadsack C, Haas J, Catalano PM, Desoye G, van Poppel MN. Sex differences in the association of cord blood insulin with subcutaneous adipose tissue in neonates. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Mar;40(3):538-42. doi: 10.1038/ijo.2015.185.
57. Houshmand-Oeregaard A, Hjort L, Kelstrup L, Hansen NS, Broholm C, Gillberg L, Clausen TD, Mathiesen ER, Damm P, Vaag A. DNA methylation and gene expression of TXNIP in adult offspring of women with diabetes in pregnancy. *PLoS One*. 2017 Oct 27;12(10):e0187038. doi: 10.1371/journal.pone.0187038.
58. Houshmand-Oeregaard A, Hansen NS, Hjort L, Kelstrup L, Broholm C, Mathiesen ER, Clausen TD, Damm P, Vaag A. Differential adipokine DNA methylation and gene expression in subcutaneous adipose tissue from adult offspring of women with diabetes in pregnancy. *Clin Epigenetics*. 2017 Apr 13;9:37. doi: 10.1186/s13148-017-0338-2.
59. Hjort L, Martino D, Grunnet LG, Naeem H, Maksimovic J, Olsson AH, Zhang C, Ling C, Olsen SF, Saffery R, Vaag AA. Gestational diabetes and maternal obesity are associated with epigenome-wide methylation changes in children. *JCI Insight*. 2018 Sep 6;3(17):e122572. doi: 10.1172/jci.insight.122572.
60. McIntyre H.D. Discovery, Knowledge, and Action—Diabetes in Pregnancy Across the Translational Spectrum: The 2016 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care*. 2018;41:227–232. doi: 10.2337/dci17-0056.
61. Šimják P, Anderlová K, Cinkajzlová A, Pařízek A, Kršek M, Haluzík M. The possible role of endocrine dysfunction of adipose tissue in gestational diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol*. 2020 Sep;45(3):228-242. doi: 10.23736/S0391-1977.20.03192-2.
62. Catalano P.M. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet. Med.* 2014;31:273–281. doi: 10.1111/dme.12381.

63. Abell SK, De Courten B, Boyle JA, Teede HJ. Inflammatory and Other Biomarkers: Role in Pathophysiology and Prediction of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 13442-13473
64. Hassiakos D, Eleftheriades M, Papastefanou I, Lambrinouadaki I, Kappou D, Lavranos D, Akalestos A, Aravantinos L, Pervanidou P, Chrousos G. Increased Maternal Serum Interleukin-6 Concentrations at 11 to 14 Weeks of Gestation in Low Risk Pregnancies Complicated with Gestational Diabetes Mellitus: Development of a Prediction Model. *Horm Metab Res* 2016; 48: 35-41 doi: 10.1055/s-0034-1395659]
65. Xu J, Zhao YH, Chen YP, Yuan XL, Wang J, Zhu H, Lu CM. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 926932 doi: 10.1155/2014/926932]
66. Rodrigo N, Glastras SJ. The Emerging Role of Biomarkers in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2018 May 23;7(6):120. doi: 10.3390/jcm7060120.
67. Kopylov AT, Papyshva O, Gribova I, Kotaysch G, Kharitonova L, Mayatskaya T, et al. Molecular pathophysiology of diabetes mellitus during pregnancy with antenatal complications. *Sci Rep*. 2020;10:19641. doi:10.1038/s41598-020-76689-9
68. Lorenzo-Almorós A, Hang T, Peiró C, Soriano-Guillén L, Egido J, Tuñón J, Lorenzo Ó. Predictive and diagnostic biomarkers for gestational diabetes and its associated metabolic and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Oct 30;18(1):140. doi: 10.1186/s12933-019-0935-9.
69. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of Glucose Homeostasis by GLP-1. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2014;121:23-65. doi:10.1016/b978-0-12-800101-1.00002-8.
70. Gautier J.-F., Choukem S.-P., Girard J. Physiologie des incretines (GLP1 et GIP) et anomalies des incretines dans le diabete de type 2. *Diabetes & Metabolism*. 2008;**34**(Supplement 2):S65–S72. doi: 10.1016/S1262-3636(08)73397-4.
71. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, Holst JJ, Langhans W, Meier JJ, Nauck MA, Perez-Tilve D, Pocai A, Reimann F, Sandoval DA, Schwartz TW, Seeley RJ, Stemmer K, Tang-Christensen M,

- Woods SC, DiMarchi RD, Tschöp MH. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019 Dec;30:72-130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.
72. Moffett R. C., Vasu S., Thorens B., Drucker D. J., Flatt P. R. Incretin receptor null mice reveal key role of GLP-1 but not GIP in pancreatic beta cell adaptation to pregnancy. *PLoS One.* 2014;9(6, article e96863) doi: 10.1371/journal.pone.0096863.
73. Cypryk K, Vilsboll T, Nadel I, Smyczynska J, Holst JJ, Lewinski A. Normal secretion of the incretin hormones glucose-dependent insulinotropic poly-peptide and glucagon-like peptide-1 during gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(1):58-62. doi:10.1080/09513590601137004.
74. Reyes-Lopez R, Perez-Luque E, Malacara JM. Metabolic, hormonal characteristics and genetic variants of TCF7L2 associated with development of gestational diabetes mellitus in Mexican women. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2014;30(8):701-706. doi:10.1002/dmrr.2538
75. Mosavat M, Omar SZ, Jamalpour S, Tan PC. Serum Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) and Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) in association with the Risk of Gestational Diabetes: A Prospective Case-Control Study. *J Diabetes Res.* 2020 Jan 29;2020:9072492. doi: 10.1155/2020/9072492.
76. Foghsgaard S, Vedtofte L, Andreasen C, Andersen ES, Bahne E, Bagger JI, Svare JA, Holst JJ, Clausen TD, Mathiesen ER, Damm P, Knop FK, Vilsbøll T. Women with prior gestational diabetes mellitus and prediabetes are characterised by a decreased incretin effect. *Diabetologia.* 2017 Jul;60(7):1344-1353. doi: 10.1007/s00125-017-4265-8.
77. Færch K, Torekov SS, Vistisen D, Johansen NB, Witte DR, Jonsson A, Pedersen O, Hansen T, Lauritzen T, Sandbæk A, Holst JJ, Jørgensen ME. GLP-1 Response to Oral Glucose Is Reduced in Prediabetes, Screen-Detected Type 2 Diabetes, and Obesity and Influenced by Sex: The ADDITION-PRO Study. *Diabetes.* 2015 Jul;64(7):2513-25. doi: 10.2337/db14-1751.
78. Forbes S, Godsland IF, Taylor-Robinson SD, Bell JD, Thomas EL, Patel N, Hamilton G, Parker KH, Marshall I, Gray CD, Bedford D, Caslake M, Walker BR, Johnston DG. A history of previous gestational diabetes mellitus is associated with adverse changes in insulin secretion and VLDL metabolism independently of increased intrahepatocellular lipid. *Diabetologia.* 2013 Sep;56(9):2021-33. doi: 10.1007/s00125-013-2956-3.

79. Pacini G, Tura A, Winhofer Y, Kautzky-Willer A. Incretin Effect in Women with Former Gestational Diabetes within a Short Period after Delivery. *Int J Endocrinol*. 2012;1-4. doi:10.1155/2012/247392.
80. Kosinski M, Knop FK, Vedtofte L, Grycewicz J, Swierzevska P, Cypryk K, Vilsbøll T. Postpartum reversibility of impaired incretin effect in gestational diabetes mellitus. *Regul Pept*. 2013 Sep 10;186:104-7. doi: 10.1016/j.regpep.2013.08.002.
81. Bagger JJ, Knop FK, Lund A, Holst JJ, Vilsbøll T. Glucagon responses to increasing oral loads of glucose and corresponding isoglycaemic intravenous glucose infusions in patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Diabetologia*. 2014 Aug;57(8):1720-5. doi: 10.1007/s00125-014-3264-2.
82. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
83. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Oct;19(5):394-401. doi: 10.1097/MED.0b013e328357f3d5.
84. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014 Jun;3(2):76-94. doi: 10.1159/000362597.
85. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 2012 May;119(5):983-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e318250aeeb.
86. Nelson DB, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Subsequent pregnancy outcomes in women previously diagnosed with subclinical hypothyroidism. *Am J Perinatol*. 2014 Jan;31(1):77-84. doi: 10.1055/s-0033-1334457.
87. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2725-33. doi: 10.1210/jc.2012-4233.

88. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, Koukkou E, Tzanela M, Thalassinou N, Raptis SA. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):4930-7. doi: 10.1210/jc.2006-0478.
89. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Nikzad D, Tountas N, Economopoulos T, Raptis SA, Dimitriadis G. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2009 May;160(5):785-90. doi: 10.1530/EJE-08-0797
90. Gong LL, Liu H, Liu LH. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Apr;55(2):171-5. doi: 10.1016/j.tjog.2016.02.004.
91. Yang Y, Li Q, Wang Q, Ma X. Thyroid antibodies and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2015 Sep;104(3):665-71.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.003.
92. Meena M, Chopra S, Jain V, Aggarwal N. The Effect of Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies on Pregnancy Outcomes in Euthyroid Women. *J Clin Diagn Res.* 2016 Sep;10(9):QC04-QC07. doi: 10.7860/JCDR/2016/19009.8403.
93. Wang J, Gong XH, Peng T, Wu JN. Association of Thyroid Function During Pregnancy With the Risk of Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2021 Aug;27(8):819-825. doi: 10.1016/j.eprac.2021.03.014.
94. Montaner P, Juan L, Campos R, Gil L, Corcoy R. Is thyroid autoimmunity associated with gestational diabetes mellitus? *Metabolism.* 2008 Apr;57(4):522-5. doi: 10.1016/j.metabol.2007.11.015.
95. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, Boumpas D, Castanas E, Kogevas M, Chatzi L. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4464-72. doi: 10.1210/jc.2012-2540.
96. Pascual Corrales E, Andrada P, Aubá M, Ruiz Zambrana A, Guillén Grima F, Salvador J, Escalada J, Galofré JC. Is autoimmune thyroid dysfunction a risk factor for gestational

- diabetes? *Endocrinol Nutr.* 2014 Aug-Sep;61(7):377-81. doi: 10.1016/j.endonu.2014.01.009.
97. Chen LM, Zhang Q, Si GX, Chen QS, Ye EL, Yu LC, Peng MM, Yang H, Du WJ, Zhang C, Lu XM. Associations between thyroid autoantibody status and abnormal pregnancy outcomes in euthyroid women. *Endocrine.* 2015 Apr;48(3):924-8. doi: 10.1007/s12020-014-0420-x.
98. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):E920-4. doi: 10.1210/jc.2011-0026.
99. Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Järvelin MR, Suvanto E. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1084-94. doi: 10.1210/jc.2009-1904.
100. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev.* 2019 Jun 1;40(3):789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163.
101. Jia M, Wu Y, Lin B, Shi Y, Zhang Q, Lin Y, Wang S, Zhang Y. Meta-analysis of the association between maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Mar;144(3):239-247. doi: 10.1002/ijgo.12751.
102. Zhang Y, Dai X, Yang S, Zhang C, Han M, Huang HF, Fan J. Maternal low thyroxin levels are associated with adverse pregnancy outcomes in a Chinese population. *PLoS One.* 2017 May 23;12(5):e0178100. doi: 10.1371/journal.pone.0178100.
103. Yang S, Shi FT, Leung PC, Huang HF, Fan J. Low Thyroid Hormone in Early Pregnancy Is Associated With an Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):4237-4243. doi: 10.1210/jc.2016-1506.
104. Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, Raptis AE, Tountas N, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes. *Endocrine.* 2011 Feb;39(1):28-32. doi: 10.1007/s12020-010-9408-3.
105. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women

- with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Nov 25;390(10110):2347-2359. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
106. Yu F, Lv L, Liang Z, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4674-4682. doi:10.1210/jc.2013-4332
107. Gibbons KS, Chang AMZ, Ma RCW, Tam WH, Catalano PM, Sacks DA, Lowe J, David McIntyre H. Prediction of large-for-gestational age infants in relation to hyperglycemia in pregnancy - A comparison of statistical models. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021
108. Tumminia A, Milluzzo A, Festa C, Fresa R, Pintaudi B, Scavini M, Vitacolonna E, Napoli A, Sciacca L. Efficacy of flash glucose monitoring in pregnant women with poorly controlled pregestational diabetes (FlashMom): A randomized pilot study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021
109. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, Werther GA, Cameron FJ. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7(2):253-263. doi:10.1089/dia.2005.7.253
110. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2433-2438. doi:10.2337/dc06-1085
111. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl1):S14-s31. doi:10.2337/dc20-S002
112. Bakiner O, Bozkirli E, Ozsahin K, Sariturk C, Ertorer E. Risk Factors That can Predict Antenatal Insulin Need in Gestational Diabetes. *J Clin Med Res* (2013) 5:381-8. doi: 10.4021/jocmr1515w
113. Barnes RA, Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, Wong VW, Smart CE, et al. . A novel validated model for the prediction of insulin therapy initiation and adverse perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* (2016) 59:2331-8. doi: 10.1007/s00125-016-4047-8

114. Wilkie G, Delpapa E, Leftwich H. Early Diagnosis of Prediabetes among Pregnant Women that Develop Gestational Diabetes Mellitus and Its Influence on Perinatal Outcomes. *Am J Perinatol*. 2021 Oct 28. doi: 10.1055/a-1682-2643.
115. Mustafa M, Bogdanet D, Khattak A, Carmody LA, Kirwan B, Gaffney G, O'Shea PM, Dunne F. Early gestational diabetes mellitus (GDM) is associated with worse pregnancy outcomes compared with GDM diagnosed at 24-28 weeks gestation despite early treatment. *QJM*. 2021 Feb 18;114(1):17-24. doi: 10.1093/qjmed/hcaa167.
116. Gardner DG, Shoback D, eds. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018
117. Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. *Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference*. 14th ed. St. Louis, Mo: Elsevier; 2019
118. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск – М.; 2021. DOI: 10.14341/DM12802].
119. Григорян О.Р., Михеев Р.К., Куринова А.Н., Чернова М.О., Сазонова Д.В., Ахматова Р.Р., Ибрагимова Л.И., Абсатарова Ю.С., Шереметьева Е.В., Дегтярева Е.И., Андреева Е.Н. Сравнительный анализ влияния факторов риска на течение и исходы беременности при гестационном сахарном диабете. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(3):78-86. <https://doi.org/10.14341/probl12756>
120. Subiabre M, Silva L, Toledo F, Paublo M, López MA, Boric MP, Sobrevia L. Insulin therapy and its consequences for the mother, foetus, and newborn in gestational diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Sep;1864(9 Pt B):2949-2956. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.06.005.
121. Mecacci F, Lisi F, Vannuccini S, et al. Different Gestational Diabetes Phenotypes: Which Insulin Regimen Fits Better?. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:630903. Published 2021 Mar 9. doi:10.3389/fendo.2021.630903
122. Jarmuzek P, Wielgos M, Bomba-Opon D. Placental pathologic changes in gestational diabetes mellitus. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36(2):101–105. 23. Brocato J, Chervona Y, Costa M. Molecular responses to hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  and beyond. *Mol Pharmacol*. 2014;85(5):651–657. <https://doi.org/10.1124/mol.113.089623>

123. Mol B.W.J., Roberts C.T., Thangaratnam S., et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016; 5(387): 999–1011. DOI: 10.1016/S0140–6736(15)00070–7
124. Аржанова Ольга Николаевна, Кветной Игорь Моисеевич, Полякова Виктория Олеговна, Капустин Роман Викторович, Рулёва Анна Владимировна. Акушерские и патоморфологические особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом // *Ж. акуш. и жен. болезн.*. 2011. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/akusherskie-i-patomorfologicheskie-osobennosti-techeniya-beremennosti-u-zhenschin-s-gestatsionnym-saharnym-diabetom> (дата обращения: 10.04.2022).
125. Янкина С.В., Шатрова Н.В., Берстнева С.В., Павлов Д.Н. Особенности течения и исходы беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. - 2018. - Т. 26. - №1. - С. 96-105. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201826196-105>.
126. Muche AA, Olayemi OO, Gete YK. Effects of gestational diabetes mellitus on risk of adverse maternal outcomes: A prospective cohort study in Northwest Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2759-8>
127. Епишкина-Минина Александра Александровна, Хамошина Марина Борисовна, Грабовский Василий Михайлович, Старцева Надежда Михайловна, Папышева Ольга Виуленовна, Костин Игорь Николаевич. Гестационный сахарный диабет: современное состояние проблемы // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2018. №Приложение 3 (21). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gestatsionnyy-saharnyy-diabet-sovremennoe-sostoyanie-problemy> (дата обращения: 10.04.2022).
128. Гурьев Д.Л., Охупкин М.Б., Гурьева М.С., и др. Снижение частоты кесарева сечения и перинатальных потерь в стационаре уровня 3А с использованием классификации Робсона // *Доктор.Ру*. — 2019. — Т. 4 — №159. — С. 8-13. doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-8-13>
129. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с атонически-астатическим синдромом / А. А. Баранов [и др.] // *Материалы XVIII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»*. – 2015. – С. 13

130. Панова Н.В., Степанов О.Г., Федоров И.А. Современные этио-патогенетические и клинико-диагностические аспекты вегетативно-висцеральных нарушений у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы. Вестник ЮУрГУ Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». 2015; 15(3). 40-47. doi:10.14529/ozfk 150306
131. De Leon DD, Stanley CA. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(1):57-68. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0368>
132. Bhattacharya S, Nagendra L, Krishnamurthy A, et al. Early Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Strategies and Clinical Implications. *Med Sci (Basel).* 2021;9(4):59. Published 2021 Sep 23. doi:10.3390/medsci9040059
133. Hannah W, Bhavadharini B, Beks H, Deepa M, Anjana RM, Uma R, Martin E, McNamara K, Versace V, Saravanan P, Mohan V. Global burden of early pregnancy gestational diabetes mellitus (eGDM): A systematic review. *Acta Diabetol.* 2022 Mar;59(3):403-427. doi: 10.1007/s00592-021-01800-z.
134. Wang C., Wei Y., Yang Y., Su R., Song G., Kong L., Yang H. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first trimester for the prediction of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021;174:108736. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108736.
135. Obesity and overweight [Электронный ресурс] / WHO. – 2020. – 1 April. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 08.02.2021)
136. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. PMID: 20669500.
137. Herrmann, C et al. “Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients.” *Digestion* vol. 56,2 (1995): 117-26. doi:10.1159/000201231

138. Tura, Andrea et al. "Altered pattern of the incretin effect as assessed by modelling in individuals with glucose tolerance ranging from normal to diabetic." *Diabetologia* vol. 57,6 (2014): 1199-203. doi:10.1007/s00125-014-3219-7