

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

З. В. ЗАБАРОВСКАЯ

НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Монография в двух частях

Часть 2

**Гестационный сахарный диабет: этиология,
патогенез, клинические особенности, диагностика,
лечебная тактика, исходы беременности и родов,
последствия для женщины и новорожденного**



Минск БГМУ 2010

Забаровская, З. В. Нарушение углеводного обмена во время беременности : монография в 2 ч. Ч. 2. Гестационный сахарный диабет : этиология, патогенез, клинические особенности, диагностика, лечебная тактика, исходы беременности и родов, последствия для женщины и новорожденного / З. В. Забаровская. – Минск : БГМУ, 2010. – 236 с. – ISBN 978–985–528–224–3.

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

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

Табл. 150. Ил. 17. Библиогр. назв. 591.

Утверждено Советом Бел. гос. мед. универ.

Р е ц е н з е н т ы :

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

ISBN 978–985–528–224–3 (Ч. 2)
ISBN 978–985–528–223–6

© Забаровская З. В.
© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2010

Глава 4 Гестационный сахарный диабет

Во время беременности у женщины могут развиваться нарушения углеводного обмена различной степени тяжести, которые рассматриваются с позиции современной медицины как гестационный сахарный диабет (диабет беременных) [1–5]. Первый случай этого заболевания описан в 1828 г. в Эдинбургском медицинском журнале [6], но термин «гестационный сахарный диабет» появился в медицинской литературе только в 1961 г. [3, 7].

4.1. Вопросы терминологии и классификации нарушений углеводного обмена

Гестационный сахарный диабет (ГСД) определяется как нарушение углеводного обмена различной степени выраженности, возникшее или впервые выявленное во время наступления беременности [4, 5, 8–11]. Определение понятия ГСД не зависит от вида сахароснижающей терапии (диета или диета в сочетании с инсулинотерапией) и от того, сохраняется ли данное состояние после родов. Оно не исключает возможности существования нераспознанного до беременности нарушения толерантности к глюкозе либо совпадения во времени манифестации нарушения углеводного обмена с наступлением беременности. К ГСД не относятся ситуации, когда диагноз СД, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) или нарушенной гликемии натощак (НГН) был подтвержден до беременности [5, 9, 12–13].

Выявление нарушений углеводного обмена во время беременности особенно важно, поскольку последствия гипергликемии в отношении течения и исходов беременности для матери и плода хорошо известны на примере сахарного диабета (прегестационный СД) [14–16]. Первые современные исследователи (J. B. O'Sullivan, D. Charles, C. M. Mahan, R. V. Danko, 1973) показали, что ГСД в 4 раза повышает перинатальные осложнения у нелеченых беременных по сравнению со здоровыми женщинами [17]. Последующие многочисленные исследования подтвердили, что недиагностированный и некомпенсированный ГСД достоверно увеличивает риск перинатальных осложнений по сравнению со здоровыми беременными и женщинами с ГСД, который был диагностирован и скорректирован [5, 11, 18]. Установлено, что ГСД с началом времени является одним из факторов риска развития СД 2 типа [19–22].

Существуют несколько классификаций сочетания беременности и различных нарушений углеводного обмена [4, 13, 20–21, 23–25]. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10, 1989 г.) нарушения углеводного обмена (класс XV, рубрика O24*), встречающиеся во время беременности представлены с учетом Классификации сахарного диабета и близких категорий нарушения толерантности к глюкозе (ВОЗ, 1979) (табл. 4.1) [5, 11, 26].

Таблица

Нарушения углеводного обмена при беременности (МКБ-10, 1989)	
Руб.	Вид нарушения углеводного обмена
O24	Сахарный диабет при беременности Включен: во время родов и в послеродовом периоде
O24.0	Существовавший ранее сахарный диабет инсулинзависимый

O24.1	Существовавший ранее сахарный диабет инсулиннезависимый
O24.2	Существовавший ранее сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания
O24.3	Существовавший ранее сахарный диабет неуточненный
O24.4	Сахарный диабет, развившийся во время беременности (Гестационный сахарный диабет БДУ)
O24.9	Сахарный диабет при беременности неуточненный

Примечание: БДУ — без дополнительных уточнений

В 1993 г. R. S. Mazze [27] предложил выделить 4 формы нарушения толерантности к глюкозе во время беременности. К первой относится СД 1 типа или СД 2 типа, имевшийся у женщины до зачатия. Форма классифицируется как прегестационный СД. Поскольку диабет манифестирован до беременности, данная категория пациенток не подвергается скринингу и диагностическим тестам. Состояние женщин с гипергликемией, впервые определяемой во время беременности, классифицируется как ГСД (вторая форма). К третьей форме относили состояние женщин с НТГ, которым не был поставлен диагноз ГСД; поскольку данные их скрининга и диагностических тестов оставались на верхних пределах нормы, имелся большой риск неблагоприятных перинатальных исходов, по сравнению с женщинами с нормогликемией. К четвертой форме относили беременных с НТГ при развитии гипергликемии на фоне приема токолитиков. Длительный прием бета-адреномиметиков (салбутамол, партусистен) стимулирует гликогенолиз, вызывая гипергликемию и последующее увеличение секреции инсулина (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Классификация сахарного диабета при беременности по R. S. Mazze, 1993 [27]

Форма нарушения углеводного	Вид нарушения углеводного обмена
Прегестационный сахарный диабет	Инсулинозависимый сахарный диабет Инсулинонезависимый сахарный диабет
Гестационный сахарный диабет	Гипергликемия, впервые диагностированная при гестации
Нарушенная толерантность к глюкозе	Повышение уровня гликемии на фоне стрессовых факторов
НТГ, индуцированная токолитиками	Повышение уровня гликемии на фоне приема лекарств

В 90-е годы прошлого столетия выполнены фундаментальные исследования в области иммуногенетики, молекулярной биологии, биохимии, которые выявили существенные изменения в механизмах развития различных типов нарушений углеводного обмена. Это послужило поводом пересмотра и принятия Комитетом экспертов ВОЗ этиологической классификации сахарного диабета [5, 23, 28].

Этиологическая классификация нарушений гликемии (ВОЗ, 1999 г.)

1. Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа):

– деструкция бета-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности:

- а) аутоиммунный;
- б) идиопатический.

2. Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа):

– от преимущественной резистентности к инсулину с относительной инсулиновой недостаточностью;

– или с преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

3. Другие типы сахарного диабета:

- генетические дефекты функции бета-клеток;
- генетические дефекты в действии инсулина;
- болезни экзокринной части поджелудочной железы;
- эндокринопатии;
- диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами;
- инфекции;
- необычные формы иммуно-опосредованного диабета;
- другие генетические синдромы, сочетающиеся с сахарным диабетом.

4. Гестационный сахарный диабет возникает во время беременности.

Согласно современным данным, третья и четвертая формы НТГ по R. S. Mazze (1993) включены в понятие ГСД.

Таким образом, в широкой клинической практике нарушения углеводного обмена во время беременности классифицируются как прегестационный СД (диабет, существовавший до беременности, СД 1 типа или СД 2 типа) и ГСД (диабет, впервые выявленный во время беременности [11, 28]).

Акушеры-гинекологи и эндокринологи, занимающиеся проблемой ГСД, в повседневной работе используют классификацию, предложенную M. Hod в 1979 г. и дополненную им в 1994 г. (табл. 4.3) [25].

Таблица

Классификация беременности при гестационном сахарном диабете (M. Hod, 1994)

	Уровень глюкозы в крови натощак, ммоль/л	Лечение
A ₀	Нарушение толерантности к глюкозе	Диета
A ₁	Менее 5,8	Диета
A ₂	5,8–7,12	Диета + инсулин
B	Более 7,12	Диета + инсулин

Гестационный сахарный диабет рассматривается как реальная проблема общественного здоровья. Однако его значение для организма матери и развития плода, критерии скрининга, выбор тактики лечения до настоящего момента являются спорными и противоречивыми, что привлекает повышенное внимание эндокринологов к данной проблеме, о чем свидетельствуют многочисленные публикации, тематика международных научных мероприятий, национальные и международные согласительные документы [4, 8–10, 18, 29].

4.1.1. АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ ПРИ НАРУШЕНИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В последние годы отмечается увеличение количества медицинских публикаций по вопросу нарушения углеводного обмена при беременности. На основании реферативной базы данных Scopus, созданной на основе Science Direct, проанализирован характер литературных ресурсов по проблеме «Гестационный сахарный диабет». Объем базы данных Scopus по проблеме ГСД на 23.12.2008 г. составляет 5414 журнальные публикации, 51417 веб-сайтов, 1961 патент (табл. 4.4)

Таблица

Динамика публикаций по проблеме гестационного сахарного диабета

Год	Число публикаций	Год	Число публикаций	Год	Число публикаций	Год	Число публикаций

Медицинская информация по актуальным вопросам ГСД приведена в табл. 4.5.

Таблица 4.5

Структура основных изучаемых вопросов по проблеме гестационного сахарного диабета

Тема	Вид публикации		
	журнальная (n = 54)	вс (n =)	п (n)
Эпидемиология	925		
Патогенез	428		
Инсулинорезистентность	952	1	
Метаболический синдром	488	1	
Ожирение	1156	1	
Липидный обмен	573		
Факторы риска	1018	1	
Скрининг	1490	1	
Питание	110		
Физическая активность	86		
Инсулинотерапия	934	1	
Щитовидная железа	66	1	
Исходы беременности в отношении матери	1968	1	
Перинатальные осложнения	749		
Исходы беременности в отношении плода	1105		
Макросомия	1000		
Неонатальная гипогликемия	266		
Конгенитальная мальформация	481		
Менеджмент во время беременности	1432	2	

В повседневной практической работе клиницистами наиболее востребованы оригинальные и обзорные медицинские статьи по различным вопросам, затрагивающим скрининг и мониторинг ГСД (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Структура журнальных статей по проблеме гестационного сахарного диабета

Вид статьи	Количество
Оригинальные	4299
Обзоры	613
Короткие обзоры	60
Письма	136
Заметки	68
Редакционные	45
Замечания	18

Из 78 медицинских журналов, издающихся за рубежом, наибольшее количество статей ГСД опубликовано в «American Journal of Obstetrics and Gynecology» (11,1 %), «Diabetes Care» (9,54 %), «Obstetrics and gynecology» (7,3 %), «Diabetes» (4,64 %), «Diabetic Medicin» (4,2 (табл. 4.7).

Табл

**Журналы с наибольшим числом публикаций по проблеме
гестационного сахарного диабета**

Название журнала	Число публи	
American Journal of Obstetrics and Gynecology		
Diabetes Care		
Obstetrics and Gynecology		
Diabetes		
Diabetic Medicin		
Diabetology		
Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology		
American Journal of Perinatology		
European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology		
Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine		
Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica		
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism		
Diabetes Research and Clinical Practice		
International Journal of Gynecology and Obstetrics		
Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist		
Journal of Perinatal Medicine		
Zentralblatt fur Gynecologie		
Gynecologia Polska		
British Journal of Obstetrics and Gynecology		
Medical Journal of Australia		
Acta Diabetologica Latina		
Gynecologic and Obstetric Investigation		
British Medical Journal		
Gebutrshilfe und Frauenheilkunde		
DiabetologiaY Obstetricia De Mexico		
Journal of Obstetrics and Gynecology		
Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi		
Archives of Gynecology and Obstetrics		

Окончание табл

Название журнала	Число публи	
Journal De Gynecologie De La Reproduction		
Metabolism Clinical and Experimental		
Pediatric Research		
Early Human Development		
New England Journal of Medicine		
Diabetes and Metabolism		
Placenta		
Lancet		
Hormone and Metabolic Research		
Pediatrics		
Israel Journal of Medical Sciencenes		

Seminars in Perinatology		
Annali Dell Istituto Superiore Di Sanita		
Clinical Obstetrics and Gynecology		
Human Reproduction		
Biology of the Neonate		
American Family Physician		
Journal of Pediatrics		
Fertility and Sterility		
Acta Diabetologica		
American Journal of Epidemiology		
Prenatal Diagnosis		
Journal of Perinatology		
Hormone Research		
BJOG an International Journal of Obstetrics and Gynecology		
Journal of the American Medical Association		
Canadian Medical Association Journal		
Acta Endocrinologica		
Diabetes Nutrition and Metabolism Clinical and Experimental		
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology		
South African Medical Journal		
Journal of Family Practice		
Prenatal and Neonatal Medicin		
American Journal of Clinical Nutrition		
Minerva Gineologica		
Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology		
Clinical Epidemiology		
Diabete et Metabolism		
Journal of Obstetrics and Gynecology Research		
Journal of Maternal Fetal Investigation		
ActaObstetrica et Gynecologica Japonica		
Diabetes Reviews		
Journal of the Medical Association of Thailand		
European Journal of Endocrinology		
The Diabetes Educator		
Obstetrical and Gynecological Survey		
Nippon Rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine		
Diabetes Research		
Medicine Clinica		
Journal of the Society for Gynecologic Investigation		

На основании имеющейся литературной информации можно выделить авторов, которые имеют наибольшее количество опубликованных работ по актуальным вопросам ГСД (табл. 4.8).

Таблица 4.8

Авторы с наибольшим количеством публикаций в журналах по проблеме гестационного сахарного диабета

Автор	Число публи	Автор	Число публи
Langer O.	55	Kjos S. L.	51
Metzger B. E.	48	Buchanan N. A.	47
Jovanovic L.	39	Catalano P. M.	36
Coustan D. R.	35	Moses R. G.	34
Reece E. A.	34	Gabbe S. G.	33
Biescher N. A.	32	Persson B.	31
Hod M.	29	Mazor M.	28

Eriksson U. J.	28	Kuhl C.	27
Dudenhausen J. W.	27	Miodovnik M.	26
Corcoy R.	26	Peterson C. M.	25
Hanson U.	23	Wein P.	23
Jovanovic-Peterson L.	23	Lao T. T.	22
Damm P.	22	Dornhorst A.	22
Sommons D.	22	Plagemann A.	22
Homko C. J.	21	Frenkel N.	21
Beard R. W.	21	Landon M. B.	21
De Leiva A.	20	Cypryk K.	20
Peters R. K.	19	Weiss P. A. M.	19
Sivan E.	19	Knopp R. H.	18
Van Assche F. A.	18	Yogev Y.	17
Johnston D. G.	17	Wilczynski J.	16
Carpenter M. W.	16	Molsted-Pedersen L.	15
Vetter K.	15	Teramo K.	14
Xiang A. H.	14	Vambergue A.	14
Fallucca F.	14	Fontaine P.	14
Lapolla A.	14	Sheedy M.T.	14
Schaefer-Graf U. M.	14	Caruso A.	14
Dooley S. L.	14	Cho N.H.	14
Robinson S.	14	Harder T.	14
Sermer M.	13	Mimouni F.	13
Sacks D. A.	13	Kautzky-Willer A.	13
Aerts L.	13	Cheung N. W.	12
Punnose J.	12	Fedele D.	12
Pettitt D. J.	12	Philipson E. H.	12
Xenakis E. M. J.	12	Friedman J. E.	12
Skouby S. O.	12	Ziegler A. G.	12
Williams M. A.	12	Kinalski M.	11
Levy A.	11	Sobrevia L.	11
Hadden D. R.	11	Mello G.	11

На постсоветском пространстве вопросами эффективного скрининга, с выделением групп повышенного риска, а также разработкой новых диагностических подходов с целью определения адекватной тактики ведения беременных женщин с ГСД широко занимаются акушеры-гинекологи и эндокринологи. Однако единые подходы по верификации и мониторингу беременных с диабетом беременных не определены [2, 15, 19, 24, 30–46].

4.1.2. ОСНОВНЫЕ СОГЛАСИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ ПО ГЕСТАЦИОННОМУ САХАРНОМУ ДИАБЕТУ

В настоящее время существуют нерешенные проблемы ГСД, которые затрагивают методику проведения скрининга, выполнение диагностических тестов в определенные сроки гестации; обсуждаются особенности питания и тактика инсулинотерапии у женщин с нарушением углеводного обмена; точно не определены акушерские аспекты, рассматриваются новые тактики ведения пациенток с ГСД.

Ряд рабочих конференций и Европейские конгрессы посвящены вопросам диагностики и мониторинга ГСД: Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, XIV Европейский конгресс гинекологической ассоциации.

и акушеров, Испания, 1999; 18th International Diabetes Federation Congress, France, 2003; 40th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Germany, 2004; European Congress of Endocrinology, Sweden, 2005; 8th European Congress of Endocrinology incorporating the British Endocrine Societies, UK, 2006; European Association for the Diabetes, Denmark, 2006.

Ряд национальных и международных согласительных документов рассматривают проблему гестационного сахарного диабета:

- Report on the 28th annual meeting of the Diabetic Pregnancy Study Group [11];
- Сент-Винсенская декларация, 1989 [47];
- Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus / Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus [48];
- The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes [49];
- Grossesse et contraception chez la femme diabetique. Diabete gestationnel. Recommendations of ALFEDIAM (French Language Association for the Study of Diabetes and Metabolic Diseases) [50];
- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus (2000) [4];
- American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus (2001) [8];
- American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus (2004) [9].

Проводятся международные исследования, работают различные организации по изучению ГСД (WHO, ADA, EASD, ADIPS, NDDG) для оптимизации тактики ведения беременности у женщин с ГСД [4, 5, 8–10, 26, 29, 46, 51]. В многоцентровое двойное слепое обсервационное исследование НАРО (Hyperglycemia and Pregnancy Outcome) включено около 25 000 беременных (15 центров в 9 странах мира) [18]. Результаты этого исследования позволят выработать единые международные критерии диагностики ГСД, основанные на доказательной базе анализа течения беременности.

4.2. Эпидемиология гестационного сахарного диабета

Распространенность родов у женщин с прегестационным СД составляет 0,5 % от общего количества родов, однако число женщин с диабетом ежегодно увеличивается. Это обусловлено аналогичной тенденцией, наблюдающейся в популяции [2, 5, 24, 52]. По данным ВОЗ (1995 г.) в экономически развитых странах ГСД встречается в среднем у 3 % беременных [5, 24, 53]. Частота встречаемости ГСД, по мнению различных авторов, варьирует от 1 до 14 % от общего числа беременностей в зависимости от изучаемой популяции и используемых диагностических тестов [5, 9, 54–62]. Столь большие различия объясняются не только разницей в истинной заболеваемости, но и отличиями в подходах к диагностике и активному выявлению различных классов ГСД.

4.2.1. МЕТОДОЛОГИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ГЕСТАЦИОННОМУ САХАРНОМУ ДИАБЕТУ

Планирование специализированной помощи беременным женщинам с нарушениями углеводного обмена включает подготовку необходимого числа специалистов, имеющих опыт работы с данным контингентом населения; выполнение лабораторных и инструментальных иссле-

дований; обеспечение пациенток необходимым количеством лекарственных средств; внедрение новых технологий в тактику ведения беременности, родов и послеродового периода с системной оценкой состояния плода и новорожденного. В мировой практике, а также в Республике Беларусь данные вопросы могут решаться путем создания национальных регистров. В настоящее время в различных специализированных центрах имеются локальные регистры. «Регистр беременных женщин с различными нарушениями углеводного обмена» представляет автоматизированную информационную базу регистрации результатов непрерывного медико-статистического наблюдения за распространенностью, частотой (заболеваемостью) различных нарушений углеводного обмена беременности, мониторинг за течением и исходами беременности. Объем регистрируемой информации зависит от тех задач, которые ставят организаторы [28].

С целью изучения эпидемиологической распространенности ГСД широко используется выборочное обследование беременных женщин в специализированных акушерско-гинекологических центрах, которое позволяет при минимальных материальных затратах получить достаточно полную эпидемиологическую информацию [28, 46, 63–64].

Сплошное обследование всех беременных определенного региона используется тогда, когда необходимо выявить всех женщин с нарушениями углеводного обмена [28, 46, 55, 56, 59, 63].

В медицинской практике наиболее часто используется проспективное обследование, в котором обследование группы (популяции) беременных женщин проводится 2 раза или чаще через определенные промежутки времени. Такое исследование может быть как выборочным, когда объектом обследования является случайная выборка, так и сплошным [28, 46, 59, 60, 65]. Проспективное исследование проводится для изучения динамики эпидемиологических показателей, а также факторов, влияющих на развитие «Регистр беременных женщин с различными нарушениями углеводного обмена» можно отнести к проспективным методам эпидемиологических исследований. Проспективное обследование одной и той же группы беременных, включенных по определенным признакам, называется повторным обследованием [28, 46, 66–67].

В клинико-экспериментальных эпидемиологических исследованиях для изучения этиологических и патогенетических особенностей развития ГСД, а также при разработке и изучении профилактических мероприятий используется С. CONTROL метод (case — группа беременных; control — контрольная группа женщин с физиологически протекающей беременностью) [28, 33, 54, 68].

4.2.2. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

С позиции современной доказательной медицины точная оценка частоты нарушений углеводного обмена во время беременности противоречива. Несмотря на большое количество проведенных исследований, остается весьма спорным вопрос о целесообразности проведения скрининговых исследований у женщин во время беременности. В табл. 4.9 представлены результаты наиболее крупных исследований, посвященных распространенности гестационного сахарного диабета.

Таблица

Эпидемиология гестационного сахарного диабета по данным разных авторов

Страна, регион, литерату		Вид исследования	Распростран
США, Калифорния [55]	19	Когортное скрининговое исследование	6,3
США [69]		Проспективное популяционное исследо	12,0
США, Луизиана [56]		Данные регионального центра	6,0
США, Аляска [59]	19	Проспективное популяционное исследо	6,7
Швеция, Упсала [70]		Проспективное популяционное исследо	1,7
Испания [46]		Двойное проспективное исследование	8,8 % (по 11,6 % (т
Иран [60]		Проспективное популяционное исследо	4,7
Дания [65]		Проспективное популяционное исследо	2,4
Франция [66]		Когортное исследование	6,0
Тайланд [67]		Когортное исследование	2,5 % (в групп
Европейские страны [64]		Популяционное исследование	0,15–
США [71]		Популяционное исследование	1,7
Мексика [72]	20	Популяционное исследование	17,2
Китай [73]		Многоцентровое исследование	6,9

По сводным данным, в США ежегодно регистрируется примерно 135 000 случаев ГСД, что составляет около 4 % всех беременностей [8, 22, 74]. Однако отдельные исследования в этой стране дали отличающиеся результаты. Так, в рамках The Northern California Kaiser Permanente Medical Care Program изучалась кумулятивная частота ГСД в 1991–2000 гг. в США — когортное скрининговое исследование с участием 267 051 беременной женщины (86,8 % от числа всех беременных, которые могли участвовать) [55]. ГСД был идентифицирован у 14 175 беременных с помощью определения уровня глюкозы в плазме крови: в 8,5 % в соответствии с критериями АДА и в 3,5 % — с критериями ВОЗ. Кроме того, у 2743 беременных ГСД был диагностирован в процессе стационарного лечения. Таким образом, у 6,3 % беременных был установлен ГСД. Женщины, у которых ГСД был выявлен в 2000 г., были старше: средний возраст — 28,8 года, стандартное отклонение 6,0, в то время как в 1991 г. эти показатели составили соответственно 28,2 и 5,7 года. Схожие результаты были получены у жителей Аляски: частота ГСД составила 6,7 % [59]. Между тем по результатам другого популяционного исследования в США частота ГСД составила 1,7 % [71]. Проспективное популяционное исследование в Швеции выявило частоту ГСД 1,7 % [70]. Наблюдается рост частоты ГСД: так, в США (Нью-Йорк) показатель с 2,6 % от числа родов (95 % CI 2,5–2,7) в 1990 г. вырос до 3,8 % (95 % CI 3,7–3,9) [75].

Считается признанным, что частота ГСД выше у женщин Испании, уроженцев юга или востока Азии, Тихоокеанских островов, аборигенов Австралии, представителей негроидной расы, индейцев [4, 5, 57, 76], однако и в этих регионах отдельные исследования выявляют значительные колебания распространенности ГСД. Достоверного объяснения для трактовки этого явления пока не существует. В исследовании, проведенном в Испании [46] в 16 специализированных клиниках с включением 9513 женщин, ГСД выявлен у 8,8 % по NDDG-критериям [29] и у 11,6 % — с использованием критериев ADA [4].

Имеются некоторые отличия распространенности в специальных группах обследованного контингента (табл. 4.10).

Таблица 4.10

Эпидемиология гестационного сахарного диабета в специальных группах пациентов

Страна, литерату	Вид исследования	Ч	Частота
------------------	------------------	---	---------

		бере	
США [77]	Популяционное исследование (подростки происхождения)		1,5 %
Гонконг, Китай [78]	Когортное исследование (подростки)		3,1 %
Саудовская Аравия [79]	Женщины до 50 лет		19,5 %
Израиль [80]	Женщины с синдромом гиперстимуляции		9,9 % (1 п 9,4 % (близ
Австралия [81]	Женщины с синдромом гиперстимуляции		22,0 %
США [82]	Женщины, получавшие глюкокортикостероиды бета-адренергических агентов для предупреждения преждевременных родов		23,8 % (в контроле 4
Турция [83]	Женщины со спонтанной беременностью		2,9 %

Окончание таб

Страна, литература	Вид исследования	бере	Частота ГСД
Турция [83]	Женщины с беременностью близнецами после плазматической инъекции спермы		8,0 %
Израиль [84]	Женщины после хирургического лечения в сравнении с женщинами, не подвергавшимися операции	298	9,4 % (vs P < 0,001) (8,2 % — при хирургии, 10,8 % — при хирургии)
Египет [85]	Женщины после трансплантации почки		5,7 %

В популяции подростков испанского происхождения частота ГСД оказалась редкой (1 или у 5 из 326 обследованных). Показано, что фактором риска ГСД у подростков является индекс массы тела более 27 кг/м². Авторы считают, что у подростков нужно проводить скрининг ГСД селективно на основе ИМТ [77].

У женщин, получавших глюкокортикостероиды (ГКС) с (без) бета-адренергических агентов для предупреждения преждевременных родов (n = 50) частота ГСД оказалась равной 2,9 % (в контроле 4,0 %, p < 0,001). Вместе с тем в этой группе выявлена высокая частота гипергликемии через 1 час после нагрузки глюкозой, что лимитирует применение теста у этой категории пациенток [82].

Таким образом, несмотря на большое количество проведенных исследований, выполненных в крупных специализированных центрах, в зависимости от изучаемой популяции, эпидемиологические аспекты ГСД еще окончательно не определены, требуют проведения дальнейших исследований.

4.2.3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ПО ДАННЫМ «РЕСПУБЛИКАНСКОГО ЦЕНТРА ПО ОКАЗАНИЮ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БЕРЕМЕННЫМ» (УЗ «1 ГКБ», г. Минск)

Ежегодно доля рожавших женщин с нарушением углеводного обмена в Республике Беларусь составляет 1,5–2 % от общего числа родов [24]. До создания специализированного городского центра «Эндокринная патология и беременность» (Минск, 1994) [86] диагностировался редко, только при выраженной гипергликемии или после антенатальной гибели плода. С началом работы комплексного отдела «Сахарный диабет и беременность» зарегистрирована ежегодная неуклонная тенденция роста числа родов у женщин с ГСД (с 1,2 % в 1995

9,6 % в 2004 г.). Ситуация обусловлена ранним выявлением изменений нарушений углеводного обмена при беременности, а также улучшением диагностики ГСД и рациональным наблюдением за течением гестация (табл. 4.11) [32, 87, 88].

За 10-летний период работы комплексного подразделения «Сахарный диабет и беременность» «Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным» (УЗ «1 ГКБ», г. Минск) в нем наблюдалось 829 женщин с ГСД, что составило 64,2 % от общего количества беременных с различными нарушениями углеводного обмена. Преобладают жительницы г. Минска (71,3 %), в то время как иногородние составляют 28,7 % — это женщины с высоким классом ГСД, требующие специализированной эндокринологической и акушерской помощи.

Таблица 4.11

Число родов по данным комплексного подразделения «Сахарный диабет и беременность» (УЗ «1 ГКБ» г. Минск), абс. (%)

Число	Год									
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Всего										
В т. ч. при нарушениях углеводного обмена (всего)										
В т. ч. при ГСД										

Начиная с 1995 г. выявляемость ГСД и наблюдение за беременными женщинами с данной патологией главным образом происходит в г. Минске, где сосредоточены основные научно-практические ресурсы, позволяющие активно внедрять новые направления скрининга в группах повышенного риска [89].

4.2.4. ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ПО ДАННЫМ «ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРОГРАММЫ «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ» НА 2004–2008 ГОДЫ»

Для улучшения помощи пациентам с СД с 1994 г. в Республике Беларусь начала работу «Программа первичной, вторичной и третичной профилактики сахарного диабета», основанная на предложениях, изложенных в Сент-Вен-сентской декларации (1993 г.). Одна из поставленных задач заключалась в содействии планированию беременности у женщин с СД и обеспечении полной компенсации на протяжении всего периода беременности. В дальнейшем с целью координации усилий различных ведомств и для реализации мероприятий

по решению комплекса вопросов, обеспечивающих высокое качество помощи гражданам Республики Беларусь с СД, разработана Комплексная программа «Сахарный диабет», которая закончила работу в 2003 г.

На основании постановления Совета Министров Республики Беларусь № 1097 от 22 августа 2003 г. и приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 151 от 18 сентября 2003 г. начала работу «Государственная программа «Сахарный диабет» на 2004–2008 годы» [90, 91]. Проводимые обследования населения в Республике Беларусь показали, что в женской популяции различные нарушения углеводного обмена встречаются в 2 раза чаще, чем у лиц мужского пола. Эти данные указывают на необходимость раннего выявления нарушений углеводного обмена, особенно во время беременности.

«Государственная программа «Сахарный диабет» на 2004–2008 годы» содержит пункт «Проведение мероприятий в группе резервов родов», который включает:

2.1. Скрининг гестационного сахарного диабета:

2.1.1. организацию проведения скрининга гестационного диабета;

2.1.2. обработку полученных данных, издание инструкций, разработку методических рекомендаций на основе полученных данных.

Во исполнение пункта 2.1 «Государственной программы «Сахарный диабет» эндокринологической службой Республики Беларусь подготовлена следующая медицинская документация

– информационные письма (ГУ «РКЭЦ», областные эндокринологические диспансеры) с выделением факторов риска развития ГСД, алгоритма скрининга с интерпретацией полученных результатов;

– инструкция Министерства здравоохранения Республики Беларусь по применению [

– учебно-методическое пособие для студентов, клинических ординаторов, эндокристов, акушеров-гинекологов, терапевтов [92].

В 2005 г. постановление Совета Министров Республики Беларусь № 1525 от 23 декабря 2005 г. «Об утверждении Государственной программы реализации в 2006–2007 гг. основных направлений совершенствования деятельности организаций здравоохранения, определенной концепцией развития здравоохранения Республики Беларусь на 2003–2007 гг.» отменило постановление Совета Министров Республики Беларусь № 1097 от 22 августа 2003 г. «Об утверждении Государственной программы «Сахарный диабет» на 2004–2008 гг.» (Национальный правовой акт Республики Беларусь, 2003 г., № 97, 5/12944), определило основные цели и задачи «Государственной программы реализации в 2006–2007 гг. основных направлений совершенствования деятельности организаций здравоохранения, определенных Концепцией развития здравоохранения Республики Беларусь на 2003–2007 гг.», в состав которой вошел раздел «Сахарный диабет».

С 1994 г. эндокринологическая служба республики проводит скрининг ГСД у женщин группы резерва родов, у которых определяется уровень гликемии утром натощак при постановке на учет в женской консультации, а также в разные периоды беременности; определяется уровень глюкозурии, по показаниям — ПТТГ с целью уточнения характера нарушения углеводного обмена проводится. Результаты данных диагностических исследований представлены в 4.12.

Таблицы

Мероприятия, выполняемые по «Государственной программе «Сахарный диабет» на 2004–2008 годы» в 2004–2006 гг.

Мероприятие	Республика	Брестская	Витебская	Гомельская	Гродненская	Минская	Могилевская
Проводился ли (да +/нет-)	2004 +	2004 +	2004 +	2004 +	2004 +	2004 +	2004 +
	2005 +	2005 +	2005 +	2005 +	2005 +	2005 +	2005 +
	2006 +	2006 +	2006 +	2006 +	2006 +	2006 +	2006 +
	Всего – да	Всего – да	Всего – да	Всего – да	Всего – да	Всего – да	Всего – да
Кратность определения гликемии без СД	2004 – 3	2004 – 3	2004 – 3	2004 – 3	2004 – 2	2004 – 3	2004 – 4
	2005 – 3	2005 – 3	2005 – 4	2005 – 4	2005 – 2	2005 – 3	2005 – 4
	2006 – 3,1	2006 – 3	2006 – 4	2006 – 4	2006 – 2	2006 – 3	2006 – 4
	Всего – 3,1	Всего – 3	Всего 3,7	Всего 3,7	Всего – 2	Всего – 3	Всего – 4

Окончание таблицы

Мероприятие	Республика	Брестская	Витебская	Гомельская	Гродненская	Минская	Могилевская
-------------	------------	-----------	-----------	------------	-------------	---------	-------------

Кратность опре- нения глюкозурии без СД	2004 – 5,6	2004 – 4	2004 – 12	2004 – 4	2004 – 2	2004 – 3	2004 – 12	2004 – 2
	2005 – 6,7	2005 – 4	2005 – 16	2005 – 4	2005 – 2	2005 – 3	2005 – 16	2005 – 2
	2006 – 10,4	2006 – 4	2006 – 16	2006 – 4	2006 – 18	2006 – 10	2006 – 16	2006 – 16
	Всего – 7,7	Всего – 4	Всего – 14	Всего – 4	Всего – 7	Всего 5,3	Всего – 14	Всего – 6,7
Количество ных у беремен- ный период	2004 – 34	2004 – 36	2004 – 38	2004 – 32	2004 – 49	2004 – 37	2004 – 45	2004 – 3
	2005 – 14	2005 – 75	2005 – 41	2005 – 48	2005 – 12	2005 – 25	2005 – 97	2005 – 4
	2006 – 59	2006 – 44	2006 – 13	2006 – 29	2006 – 68	2006 – 63	2006 – 67	2006 – 78
	Всего – 21	Всего – 18	Всего – 60	Всего – 12	Всего – 28	Всего – 31	Всего – 27	Всего – 28

Представленные данные позволяют сделать вывод, что в регионах Республики Беларусь диагностика ГСД выполняется весьма неадекватно. Так, в Витебской, Гродненской, Минской и Могилевской областях в отношении беременных превалирует контроль глюкозурии над определением уровня гликемии, кроме того, не у всех женщин, имеющих факторы риска развития ГСД, проводится ПТТГ с 75 г глюкозы.

В то же время всех женщин с выявленными нарушениями углеводного обмена эндокринологи направляют на более высокий уровень оказания специализированной медицинской помощи для определения тактики дальнейшего ведения беременности:

- районный уровень: консультация эндокринолога и акушера-гинеколога;
- областной уровень: консультация в областных эндокринологических диспансерах (центрах), по показаниям — госпитализация в акушерско-гинекологические или эндокринологические отделения больниц;
- г. Минск: направление в городской центр «Экстрагенитальная патология и беременность (УЗ «1 ГКБ» г. Минск) — амбулаторный прием на базе 4-й женской консультации, стационарное лечение — в отделениях патологии беременных и эндокринологии;
- республиканский уровень: ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», ГУ «Государственный научно-практический центр «Мать и дитя» (ГУ «ГНПЦ «Мать и дитя»).

Таким образом, с каждым годом увеличивается выявляемость ГСД у беременных женщин в Республике Беларусь, что обусловлено активной деятельностью акушеров-гинекологов и эндокринологов, а также разработанной нормативной документацией Министерства здравоохранения Республики Беларусь [89]. Акцентируется внимание на особенностях гестации; осуществляется контроль течения беременности, особенно у женщин с нарушениями углеводного обмена; разрабатываются и выполняются диагностические критерии ведения беременности; проводится адекватная лечебная тактика во время беременности и родоразрешения.

4.3. Патогенез гестационного сахарного диабета

Механизмы развития ГСД остаются предметом обсуждения и неослабевающего внимания специалистов, работающих с женщинами, имеющими нарушения углеводного обмена.

Основными направлениями исследований являются:

- особенности углеводного обмена при беременности как почва для формирования ГСД;
- роль инсулинорезистентности;
- взаимоотношения между ИР и бета-клеточной дисфункцией;
- вклад генетических факторов;
- роль других механизмов.

4.3.1. БАЗОВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ПАТОГЕНЕЗУ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Первые положения по патогенезу ГСД были констатированы в 1997 г. во время проведения The Third Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus [48, 93] и дополнены результатами последующих исследований:

- низкая распространенность маркеров аутоиммунной деструкции бета-клеток, что включает вероятность аутоиммунного происхождения ГСД [94–95];
- повышенная секреция инсулина у пациенток с ГСД по сравнению с его секрецией женщин с физиологически протекающей беременностью [95–97];
- более поздний пик концентрации инсулина во время выполнения ПТТГ и внутривенного введения глюкозы при ГСД, редукция первой фазы секреции инсулина [74, 97];
- соответствие второй фазы секреции инсулина при ГСД таковой при нормальной толерантности к глюкозе [48, 98];
- повышенное в 14–20 недель гестации содержание инсулина в амниотической жидкости обусловленное увеличением продукции плацентарного инсулина, может стать причиной развития ГСД [99];
- повышенная секреция инсулина во время проведения ПТТГ или приема пищи у женщин с ГСД по сравнению с ретестом, выполненном в послеродовой период [32, 48, 96];
- эксцессивная секреция проинсулина, уровень которого не всегда возвращается к материнским параметрам после родоразрешения [98, 100];
- гиперсекреция проинсулина, которая может оказать негативное влияние на бета-клетки поджелудочной железы, что приводит к снижению чувствительности к инсулину во время беременности [100–101];
- снижение чувствительности к инсулину на 50–80 % как при физиологически протекающей беременности, так и при беременности с ГСД, однако в большинстве случаев в послеродовой период отмечается нормализация чувствительности к инсулину у части женщин с ГСД [1, 20, 97, 102];
- в значительной степени неадекватное связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами тканей-мишеней во время физиологически протекающей беременности и при ГСД [97, 99, 103];
- базальная и стимулированная инсулином активность тирозинкиназы — индикатор указывающего на связывание инсулиновых рецепторов в тканях-мишенях у женщин с ГСД
- выявленное в экспериментах и при ГСД возможное влияние на функцию бета-клетки (или) периферическую чувствительность к инсулину гормонов, циркулирующих во время беременности в высокой концентрации (прогестерон, кортизол, ПРЛ, чПЛ, эстрогены) [94, 96, 104];
- этнические особенности ИР [101, 102].

4.3.2. ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ КАК ПОЧВА ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

В главе 1 представлена характеристика изменения углеводного обмена при физиологическом течении беременности. Приводим основные положения, которые имеют отношение к формированию ГСД:

- инсулин в силу физиологических функций играет центральную роль во время гестации [2–3, 20, 88, 97, 105];

– транзиторная физиологическая ИР и компенсаторная гиперинсулинемия характерны для физиологически протекающей беременности, что проявляется снижением реакции инсулиночувствительных тканей к инсулину при его достаточной концентрации [94, 101, 106–107];

– предполагается, что физиологическая ИР и компенсаторная гиперинсулинемия развились в процессе эволюции человека: ранее было характерно низкокалорийное питание с небольшим содержанием быстровсасывающихся углеводов; снижение чувствительности к инсулину в процессе беременности способствовало обеспечению глюкозой и, возможно, другими нутриентами для фетоплацентарного роста и энергетических потребностей плода [94, 106, 108];

– некоторые исследователи считают, что развитие ГСД является результатом комбинации ИР как эволюционного приобретения и современного высококалорийного питания, которое способствует повышению постпрандиальной потребности в инсулине и приводит к формированию патологической ИР на позднем сроке гестации; в результате в материнском организме бета-клетки поджелудочной железы не способны поддерживать повышенную продукцию инсулина для подавления патологической ИР, что и приводит к развитию ГСД [94, 107–109];

– нарушение толерантности к глюкозе при ГСД, во-первых, сравнимо с таковой при физиологически протекающей беременности в части снижения чувствительности к инсулину, во-вторых, отличается нарушением способности к повышению секреции инсулина в ответ на гипергликемию [96, 97, 110];

– предполагается, что физиологическая ИР во время беременности не сопровождается дисфункцией эндотелия сосудов, характерной для СД [94, 108, 111];

– повышение чувствительности к инсулину во время беременности имеет большое значение в задержке роста плода [101];

– имеется мнение, что снижение потребления высококалорийных продуктов питания с обязательным ограничением легкоусвояемых (быстровсасывающихся) углеводов может служить одним из ведущих профилактических факторов формирования ГСД [109, 110];

– существует гипотеза «thrifty» — фенотипа, связанного с ростом плода и нарушением толерантности к глюкозе: изменение ключевых ферментов гликолиза и глюконеогенеза и уменьшение чувствительности к инсулину и глюкагону может способствовать нарушению углеводного обмена в последующей жизни детей, рожденных женщинами с ГСД [112].

В последние годы ряд исследователей обращают внимание на роль ожирения в развитии нарушений углеводного обмена во время беременности [2, 112–114]. В экспериментальных условиях беременные и не беременные крысы получали высококалорийную диету типа «cafeteria-style», которая вызывала ожирение. В группу сравнения входили крысы, получавшие в течение 70 дней стандартное питание [115]. Развитие ожирения ассоциировалось с нарушением толерантности к глюкозе у беременных крыс, чего не наблюдалось у не беременных. Сделан вывод о совместном эффекте ожирения и беременности в отношении развития ГСД. В клинических условиях проводилось исследование чувствительности жировой ткани к инсулину у беременных пациенток с ГСД и не беременных женщин с повышенным ИМТ. Исследовалась жировая ткань передней брюшной стенки и сальника во время абдоминальных хирургических вмешательств, однако авторы не выявили различий в их чувствительности к инсулину. На основании полученных результатов было сделано предположение, что фосфотидилинозитол 3-киназа-независимый путь может иметь отношение к пониманию взаимосвязи глюкозы и жировой ткани и быть измененным во время беременности [116].

Таким образом, беременность обладает «диабетогенными свойствами», так как способствует проявлению различных нарушений углеводного обмена со стороны организма матери характеризуется сформированной и активно работающей во время гестации новой эндокринной железой — плацентой. Эти интригующие данные стимулируют интерес к изучению патологических механизмов развития ГСД, поскольку в настоящее время имеется много нерешенных вопросов в отношении формирования нарушений углеводного обмена во время беременности.

4.3.3. ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ GESTАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Инсулинорезистентность как нарушение биологического действия инсулина и реакции периферических тканей организма человека на воздействие эндогенного или экзогенного гормона отмечается на пререцепторном, рецепторном и пострецепторном уровнях [97, 101]. При ИР выявляются сложные патогенетические аспекты затрагивающие метаболизм углеводов, жиров, белков, наблюдается дисфункция эндотелия, экспрессия генов и другие факторы

Доминирующая роль в развитии ГСД отводится патологической ИР, которая приводит к выраженному изменению углеводного обмена, нарушению течения беременности и персистирует после родов [94, 106]. Установлено, что у женщин с ГСД чувствительность к инсулину снижается в ходе гестации [117]. После родов (на 6–8-й неделе) у 98 % пациенток с ГСД уровень глюкозы в крови нормализуется, так же как и гормональные изменения, которые вызвали ИР, перестают существовать, однако остаются нарушения высвобождения инсулина на определенные стимулы и нарушения процессов липидного обмена [1, 2, 94]. Через 12 недель после родов отмечается стабилизация секреции инсулина и фракционной почечной секреции, в то же время чувствительность к инсулину восстанавливается медленно (табл. 4.13).

Таблица

Характеристика инсулинорезистентности и функции бета-клеток при гестационном сахарном диабете [1, 2]

Параметр	Период	
	беременность	12 недель после родов
Чувствительность к инсулину (S1)	Менее 3	Менее 50
Эффективность глюкозы	Менее 3	Нормализация
Секреция инсулина	Более 3	Стабилизация
Фракционная печеночная экстракция инсулина	Менее 40	Нормализация

Таким образом, относительно ИР исследователями установлено ее снижение после разрешения, у пациенток с эпизодом ГСД ИР сохраняется на более высоком уровне по сравнению со здоровыми женщинами.

4.3.3.1. Механизмы формирования патологической инсулинорезистентности

Формирование патологической ИР при ГСД является результатом взаимодействия факторов, наиболее доказанные из которых — генетические дефекты, глюкозотоксичность, а также ожирение и гиподинамия (табл. 4.14) [96, 118, 119].

Таблица

Факторы развития патологической инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете

Фактор	Характеристика
Генетические	Мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1) Мутация гликогенсинтетазы Мутация гормончувствительной липазы Мутация бета-адренорецепторов Действие фактора некроза опухолей бета (разобочает протеин — UCP-1) Молекулярные дефекты белков (передают сигнал инсулина) — увеличение экспрессии бета-адренорецептора и UCP-1 ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора в мышечной ткани Снижение мембранной констрикции и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы (GLUT-4) в мышечной ткани
Глюкозотоксичность	Десенситализация периферических тканей к глюкозе (усугубляет ИР)
Ожирение	Абдоминальный тип (отложение жира в подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки) Увеличение количества висцерального жира до беременности (выраженная васкулопатия, большое количество кортикостероидных рецепторов, бета-3-адренорецепторов жировой ткани)
Гиподинамия	Снижение транслокации GLUT-4 в мышцах

Механизмы патологической ИР при ГСД реализуются на разных уровнях. Пререцепторный включает генетически детерминированную продукцию измененной молекулы инсулина («чикагский» инсулин) и неполную конверсию проинсулина в инсулин, что способствует избыточному накоплению малоактивного проинсулина. Поломка на рецепторном уровне возникает в результате мутации гена инсулинового рецептора, снижения аффинности рецепторов к инсулину и недостаточного количества инсулиновых рецепторов [100, 117, 119]. Пострецепторный уровень характеризуется снижением активности тирозинкиназы и СИР-белков, уменьшением числа глюкозных транспортеров (GLU-T), снижением активности ферментов утилизации глюкозы — пируваткиназы и гликогенсинтетазы [2, 53, 94, 120–121].

Таким образом, в настоящее время существует мнение, что резистентность к инсулину может возникнуть на любом этапе передачи гормонального сигнала, начиная от связывания инсулина с внеклеточной частью рецептора до уровня транскрипции гена, поломку которых в клинической практике установить трудно [94, 100, 106, 117].

4.3.3.2. Эффекты патологической инсулинорезистентности

Постепенный рост ИР во время беременности способствует появлению гиперинсулинемии. При ГСД отмечается базальная и индуцированная гиперинсулинемия, причем степень повышения базальной выше, в то время как индуцированной ниже, чем при физиологически протекающей беременности [3, 17, 19, 122].

Повышенная циркуляция инсулина способствует увеличению отложения жировой ткани у матери и плода [123]. Гиперинсулинемия при ГСД коррелирует с гиперлипидемией: чем выше уровень инсулина в крови, тем более выражены изменения в липидном обмене, характеризующиеся повышением уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ТГ и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [94, 117, 124–125].

Известны результаты проспективного когортного исследования концентрации липидов на раннем сроке беременности как тригера ГСД (D. A. Enquobahrie и соавт., 2005) [126]. Из всех обследованных беременных (n=851) у 47 (5,5 %) развился ГСД. Авторы исследовали относи-

тельный риск развития ГСД в зависимости от концентрации липидов; данные представле табл. 4.15.

Таблиц

Относительный риск развития гестационного сахарного диабета при различных показателях липидов на раннем сроке беременности

Показат	Уровень			Гр
	ни	средни	высоки	
ОХС, мг/дл RR (95 % CI)	<	175–200 1,75 (0,84–)	≥ 207 1,42 (0,66–)	
ХС ЛПНП, мг/дл RR (95 % CI)	<	86–100 1,75 (0,83–)	≥ 110 1,52 (0,71–)	
ХС ЛПВП, мг/дл RR (95 % CI)	<	63–73 0,59 (0,29–)	≥ 74 0,63 (0,320–)	
ЛПНП/ЛПВП RR (95 % CI)	<	1,24–1,3 1,62 (0,76–)	≥ 1,63 1,65 (0,78–)	
ТГ, мг/дл RR (95 % CI)	<	96–130 4,42 (1,50–)	≥ 137 6,05 (2,11–)	<

Установлена положительная ассоциация развития ГСД с уровнем ТГ: женщины с кон концентрацией ТГ более 137 мг/дл имели 6-кратное превышение риска развития ГСД по сравнен имевшими концентрацию ТГ менее 96 мг/дл. Ассоциация между риском развития ГСД и другими липидами и липопротеидами (за искл нием соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП) не была очевидной.

Одной из причин ИР может быть ингибирование пострецепторной передачи сигнала и лина за счет повышения уровня СЖК. Важную роль в разв и прогрессировании ИР и связанных с ней метаболических расстройств играет жировая т абдоминальной области и нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминаль ожирению в сочетании с повышенной активностью симпатической нервной системы [94, 116]. Инсулинорезистентность стимулирует липолиз, который в висцеральных адипоцитах водит к выделению большого количества СЖК, преимущественно в порталный кровоток лее

в печень. В данном органе СЖК превращаются в ТГ и препятствуют связыванию инсулин патоцитами, обуславливая формирование ИР на уровне печени, снижение экстракции инсу ею, а также развитие системной гиперинсулинемии [124]. Последствием ИР являются повн ие концентрации в плазме крови уровня глюкозы, СЖК, некоторых аминокислот и кетон тел [103, 113, 123]. У женщин во время беременности при компенсаторной гиперинсулин на фоне ИР и высоких концентраций СЖК происходит увеличение синтеза печенью холес на липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), которые богаты ТГ, что привод изменению в обмене жирных кислот (ЖК) с высоким атерогенным потенциалом [1, 123-127].

В перерывах между приемами пищи при ГСД патологическая ИР сопровождается и точным синтезом глюкозы печенью, что является главной причиной развития базальной пергликемии [94, 116]. При физиологически протекающей беременности базальная эндоге печеночная продукция глюкозы — R(a) — повышена на 16–30 % в связи с увеличенными трбованиями п и плаценты и составляет 96 % R(a). При ГСД данный показатель не превышает 80 % [128]. ГСД выраженная ИР в течение суток характеризуется уменьшением опосредованной инк

ном утилизации глюкозы мышцами. Это приводит к чрезмерному повышению уровня постпрандиальной гликемии [32, 51, 100, 101].

Установлено, что у женщин с нормальной массой тела уровень метаболизма глюкозы до беременности ассоциируется с фетальным гиперинсулинизмом и эксцессивным ростом плода при наличии ГСД [129].

4.3.3.3. Оценка инсулинорезистентности

Для диагностики и определения степени выраженности ИР применяют непрямые и прямые методики, позволяющие оценить действие инсулина. К непрямым относятся ПТТГ, внутривенный нагрузочный тест толерантности к глюкозе (ВВТТГ), постоянная инфузия глюкозы с модельной оценкой (ПИГМО), которые позволяют уточнить секрецию инсулина. С помощью прямых методов оцениваются эффекты инсулина, влияющие на метаболизм глюкозы в организме

на фоне его постоянной инфузии: зугликемический гиперинсулинемический клемп-тест (ЭГК), инсулиновый тест толерантности (ИТТ), инсулиновый супрессивный тест.

Для оценки ИР используют также определение базального уровня инсулина (уровень инсулина утром натощак) в сыворотке венозной крови. Установлено, что гиперинсулинемия при нормогликемии свидетельствует о наличии ИР и является предвестником развития ГСД при наличии беременности, а также развития СД 2 типа в дальнейшей жизни женщины [94, 101, 120, 130].

Непрямые методы оценки инсулинорезистентности. Самым простым и наиболее часто используемым в практическом здравоохранении (клинические и эпидемиологические исследования) является ПТТГ, который позволяет диагностировать нарушения углеводного обмена и оценить чувствительность тканей к инсулину [5, 23, 131]. Методика теста состоит в измерении уровня гликемии натощак, через 60 и 120 минут после приема внутрь 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200–250 мл воды. Для косвенной оценки чувствительности тканей

к инсулину осуществляется определение уровня плазменной концентрации базального (натощак) и постпрандиального уровня инсулина (в течение суток) [5, 8, 132].

При ВВТТГ внутривенно болюсно вводят раствор глюкозы (быстрая абсорбция, не зависящая от функционирования кишечной стенки) из расчета 0,3 г на килограмм массы тела. Забор крови проводят до 30 раз на протяжении 3 часов исследования. При выполнении теста помимо глюкозы оценивается уровень инсулина, что позволяет косвенно судить о степени ИР, а также о дефиците или отсроченности его выброса в ответ на гипергликемию [133–135]. В настоящее время ВВТТГ более широко используют и в эпидемиологических исследованиях на больших выборках пациентов, так как он позволяет оценить обе фазы секреции инсулина, а также воспроизвести нормальную физиологическую реакцию на действие инсулина. Однако выполнение ВВТТГ у пациентов с дефицитом инсулина неприемлемо, в связи с тем, что этот метод предполагает значительное и последовательное возрастание концентрации инсулина относительно базального уровня.

В 1985 году предложен тест, основанный на постоянной инфузии глюкозы с компьютерной оценкой результатов (ПИГМА или SIGMA) для расчета чувствительности к инсулину по показателям инсулина и глюкозы в крови, достигнутым в результате постоянной часовой инфузии глюкозы. Метод позволяет индуцировать выброс небольших концентраций инсулина, которые недостаточны для обеспечения стимуляции метаболизма глюкозы. Данная методика не на-

шла

широкого применения, поскольку дает нелинейные результаты [136].

В современной клинической практике существуют рекомендации по исследованию лиц с нормальной массой тела и с наличием ожирения [100–101, 116, 137]. В ходе исследований необходимо учитывать, что у одного и того же пациента с избыточной массой тела уровни мунореактивного инсулина (ИРИ) в крови натощак могут значительно колебаться. Для ушения различий необходимо соблюдать условия исследования образцов крови: стандартный период голодания (забор проб крови не ранее чем через 10 ч после приема пищи, противозан при голодании более 12 ч), адекватная физическая активность, отсутствие гемолиза, использование стандартных тест-систем.

Прямые методы оценки инсулинорезистентности. В ряде исследований для оценки действия инсулина используется гликемический индекс, рассчитываемый по соотношению держания глюкозы в крови натощак и уровня базального инсулина, а также инсулиногликемический индекс — отношение площади под кривой инсулина к площади под кривой глюкозы [137].

Наиболее точным методом количественной оценки ИР является эугликемическое гиперинсулинемическое клемпирование (эугликемический гиперинсулинемический клемп-тест; эугликемический инсулиновый клемп; эугликемический клемп-тест) — ЭГК, разработанный в 1985 г. R. Andres и усовершенствованный R. A. DeFronzo и соавт. (1999) [138]. В его основе лежит нарушение физиологической взаимосвязи уровня глюкозы и инсулина в организме пациента: тем контролируемого поддержания концентрации глюкозы в крови на заданном уровне. Основан на постоянном внутривенном введении инсулина и глюкозы или введении с использованием компьютерной программы PACBERG, встроенной в специальную систему инфузии «Биостатора» или с помощью шприцевого дозатора «Brown compact» (Германия) [101]. Инсулин короткого действия вводят внутривенно в константных дозах. Уровень гликемии контролируется при помощи экзогенного введения 20(10) % раствора глюкозы на фоне постоянного контроля уровня глюкозы в крови (каждые 5–7 минут). На протяжении 1–2 часов достигается равновесие поступления и потребления экзогенной глюкозы. При проведении данного теста считается, что собственная печеночная продукция глюкозы полностью подавляется, однако для получения достоверных данных необходимо использовать меченую глюкозу. Эугликемический клемп-тест позволяет оценить величину и скорость утилизации глюкозы мышцами на основе специальной формулы.

ЭГК

$$M = G_{inf} + HGO - Ugl,$$

где M — величина/скорость утилизации глюкозы мышцами; G_{inf} — количество вводимой глюкозы; HGO — печеночный выход глюкозы; Ugl — потеря глюкозы с мочой.

При проведении ЭГК можно оценить распределение глюкозы, скорость метаболического клиренса, индекс чувствительности к инсулину, а также печеночную чувствительность и другие параметры [101, 137, 139].

Хотя ЭГК рассматривается как «золотой стандарт» оценки ИР, в настоящее время он применяется преимущественно в научных исследованиях на небольших выборках пациентов. В клинической практике тест широкого применения не получил в связи со сложностью выполнения, необходимыми большими объемами материалов и временными затратами. Во время беременности проведение ЭГК не рекомендовано, учит

возможность глюкозотоксического действия на организм матери и плода.

Измерение инсулинорезистентности в клинической практике. В широкой клинической практике для оценки ИР используются методы тестирования, основанные на определении базального и постпрандиального уровня инсулина и гликемии. Предложены различные расчетные индексы ИР (НОМО, ISI, Matsuda, QUICKI), которые определяются на основании соотношения концентрации инсулина и уровня глюкозы в плазме натощак и (или) после пищевой нагрузки [137–140]. Все математические формулы разработаны эмпирически, однако исследованиями неоднократно продемонстрирована высокая корреляция их значений с результатами ЭГК у взрослых пациентов [74, 137–138].

Индекс НОМА (модель Homeostasis model assessment) разработан D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski, введен в клиническую практику в 1985 г. [140]. Этот индекс наиболее часто используется эндокринологами, терапевтами, акушерами-гинекологами. Особенно приемлем у лиц, не имеющих СД, но с высоким риском его развития. Преимущества метода НОМА заключается в его простоте, неинвазивности и возможности повторного обследования большого числа пациентов. В ходе анализа НОМА можно вычислять различные варианты показателя, которые позволяют получить дополнительную информацию о ИР (НОМА-IR), базальной инсулинорезистентности или функции бета-клеток (НОМА-β), инсулиночувствительности (НОМА-ISI и ISI Bel) [2, 137–140].

Индексы инсулинорезистентности НОМА

$$\text{НОМА-IR} = \text{INS}_0 \times \text{GLU}_0 / 22,5,$$

где INS_0 — концентрация инсулина в сыворотке крови натощак (мкЕД/мл); GLU_0 — значение базальной (тощаковой) гликемии (мм/л); 22,5 — постоянный коэффициент.

Значение НОМА-IR более 2,77 расцениваются как ИР.

$$\text{Reciprocal НОМА-IR} = 22,5 / \text{INS}_0 \times \text{GLU}_0,$$

где 22,5 — постоянный коэффициент; INS_0 — концентрация инсулина в сыворотке крови натощак (мкЕД/мл); GLU_0 — значение базальной (тощаковой) гликемии (мм/л).

Индекс функции β-клеток НОМА

$$\text{НОМА-}\beta = \text{INS}_0 / \text{GLU}_0 - 3,5,$$

где INS_0 — концентрация инсулина в сыворотке крови натощак (мкЕД/мл); GLU_0 — значение базальной (тощаковой) гликемии (мм/л); 3,5 — постоянный коэффициент.

Индексы инсулиночувствительности НОМА

$$\text{НОМА-ISI} = 1 / \text{НОМА-IR},$$

где 1 — постоянный коэффициент; НОМА-IR — показатель ИР;

НОМА-ISI (формула Belfior)

$$\text{ISI (Bel)} = 2 / \text{GLU}_1 \times \text{INS}_1,$$

где 2 — постоянный коэффициент; GLU_1 — среднее значение глюкозы в крови (мм/л); INS_1 — среднее значение инсулина в сыворотке крови (мкЕД/мл).

В 1991 году J. F. Caro предложил математический расчет коэффициента (индекса) ИР, который назван в честь автора [141].

Индекс Caro

$$\text{Саго} = \text{GLU } 0 / \text{INS } 0,$$

где GLU 0 — значение базальной (тощаковой) гликемии (мм/л); INS 0 — концентрация инсулина в сыворотке крови натощак (мкЕД/мл).

Значения Индекс Саго менее 0,33 расцениваются как ИР.

При выполнении научных и экспериментальных исследований вычисляются комбинированные индексы инсулиночувствительности, в частности индекс Matsuda, который рассчитывается как частное от деления 10 000 на квадратный корень произведения показателей ИРИ, уровня глюкозы натощак, средних значений глюкозы и ИРИ в ходе проведения ПТТГ [137, 140].

Индекс Matsuda

$$\text{Индекс Matsuda} = 10\,000 / \sqrt{(\text{INS } 0 \times \text{GLU } 0 \times \text{INS } 1 \times \text{GLU } 1)},$$

где INS 0 — концентрация инсулина в сыворотке крови натощак (мкЕД/мл); GLU 0 — значение базальной (тощаковой) гликемии (мм/л); INS 1 — среднее значение инсулина в сыворотке крови (мкЕД/мл); GLU 1 — среднее значение глюкозы в крови (мм/л).

Индекс количественной оценки инсулиновой чувствительности — Quantitative insulin sensitivity check index (индекс QUICKI) рассчитывается как сумма логарифмов концентраций глюкозы и ИРИ в минус первой степени [136, 138, 140].

$$\text{Индекс QUICKI} = (\text{GLU log} \times \text{INS log})^{-1},$$

где INS — концентрация инсулина в сыворотке крови (мкЕД/мл); GLU — концентрация глюкозы (мм/л).

В последние годы предпринимаются попытки разработки референтных значений, адаптированных для беременных женщин, которыми можно было бы руководствоваться в повседневной практике. Составляет трудности стандартизация индексов с учетом возраста пациенток, срока гестации, массы тела, характера нарушения углеводного обмена. Приводим результаты некоторых исследований, иллюстрирующие данную проблему (табл. 4.16).

Таблица

Результаты сравнительных исследований индексов инсулинорезистентности по данным разных авторов

Автор, год	Индекс	ГСД (X ± σ)/геометрическое среднее (95 % CI)		Контроль (без СД) (X ± σ)/геометрическое среднее (95 % CI)	
		во время беременности	предшествующее/после родов/с отклонением от нормы	м	женщины
Y. M. Cho [et al.], Корейская	НС	2,1	—	1,1	1,1
E. Kousta [et al.], Смешанная (Лондон)	НС	—	154 (141–178) (161)	—	— (1)
	НС	—	119 (102–136) (102)	—	—
	НС	—	38 (34–41) (35–34) (28–34)	—	— (1)
E. Kousta [et al.], Европейская (Лондон)	НС	—	146 (129–163) (129)	—	— (1)
	НС	—	46 (39–53) (39)	—	— (72)

Окончание таблицы

Автор, год	Индекс	ГСД ($X \pm \sigma$)/геометрич среднее (95 % CI)		Контроль (без СД) ($X \pm \sigma$)/гео-мет (95 % CI)		
		во время на	предшеству все/ с нормальной рег после родов/с отклоне		м	ж
E. Kousta [et al.], Азиатско-индий	Н		154 (131-			(8
	НС		33 (27-			(7
E. Kousta [et al.], Афро-карибская	Н		177 (144-			(1
	НС		31 (23-			(0

При наличии у женщины во время беременности пограничных значений индексов ИР, особенно в 24–28 недель гестации, необходимо дополнительное обследовать пациентку с обязательным уточнением функции бета-клеток поджелудочной железы.

Оценка степени инсулинорезистентности. Большинство проведенных исследований выявили более низкую степень чувствительности к инсулину у пациенток с ГСД по сравнению с беременными женщинами с нормальной толерантностью к глюкозе [98, 122]. В работах А. Kautzky-Willer и соавт. (1997) и С. Homko и соавт. (2001) получены данные, подтверждающие наличие более высокой степени ИР при ГСД в конце беременности по сравнению с группой контроля [100, 144]. Кроме того, А. Kautzky-Willer и соавт. (1997) при оценке чувствительности к инсулину во втором триместре беременности, когда физиологическая ИР не достигла максимума, установили более выраженную ИР у женщин с ГСД, чем в группе контроля, причем магнитуда различий оказалась значительно больше по сравнению с относительно небольшими различиями между теми же группами в третьем триместре гестации [100].

Ряд исследований, включавших группы женщин с ГСД в анамнезе, отметили более выраженную ИР по сравнению с группой без предшествующего ГСД [98, 99, 143]. Эти данные подтверждаются при исследовании чувствительности к инсулину в одной и той же группе пациенток до беременности, в третьем триместре, а также после беременности [122, 145]. Показано, что чувствительность к инсулину значительно выше у женщин при отсутствии беременности, чем в третьем триместре гестации как в группе с ГСД, так и у пациенток с нормальной толерантностью к глюкозе. Однако установлено, что разница между ИР при беременности и после нее более выражена в группе пациенток без ГСД. Указано, что различие между группами легче выявить вне беременности, так как во время гестации состояние частично маскируется физиологической ИР (рис. 4.1).

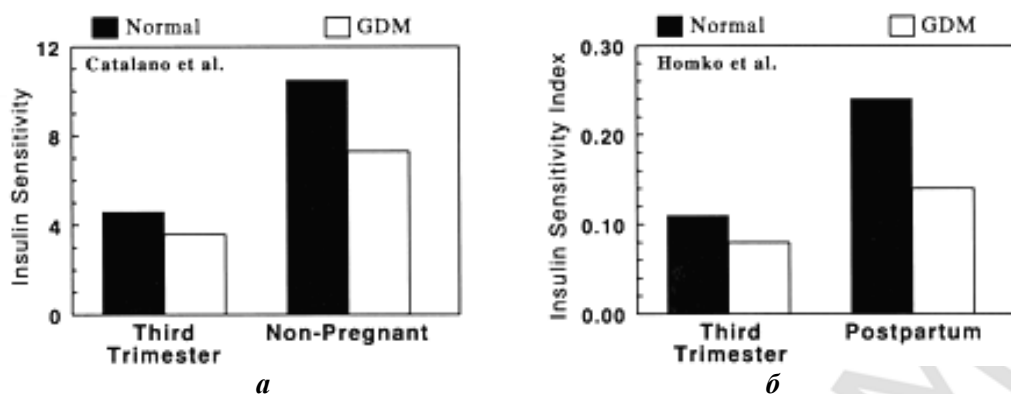


Рис. 4.1. Чувствительность к инсулину у женщин в третьем триместре гестации и вне беременности [123, 100]:

a — P. M. Catalano и соавт. (1993); *б* — A. Kautzky-Willer и соавт. (1997)

В нашей практике ИР оценивалась в течение беременности у женщин с ГСД не менее 1 раза с использованием расчетных индексов HOMA, HOMA-B, Reciprocal HOMA-IR и значениями индекса Caro, ISI (Bel), которые позволили выявить их отклонения по сравнению со здоровыми беременными.

Таким образом, литературные данные позволяют сделать вывод, у женщин, у которых развивается ГСД, выявляется патологическая ИР по сравнению с беременными без нарушения углеводного обмена.

4.3.3.4. Инсулинорезистентность при гестационном сахарном диабете и метаболический синдром

Показано, что многие компоненты метаболического синдрома (МС) могут служить факторами риска развития ГСД. Некоторые авторы считают, что ГСД является фазой МС, связанного с ИМТ. Рассматривают ГСД как превосходную модель для изучения и предупреждения развития ГСД у относительно молодых людей [137, 142, 145]. Компоненты МС: избыточная масса тела, высокий ИМТ до беременности, повышенное содержание С-пептида натощак и через 2 часа после еды, гиперинсулинемия базальная и через 2 часа после приема пищи, гипертриглицеридемия натощак и через 2 часа после приема пищи; повышение уровня глюкозы натощак и бета-гидроксибутирата натощак, низкое содержание ХС ЛПВП натощак [142, 145–146]. По данным С. М. Clark и соавт. (1997) при МС достоверные предикторы ГСД определены: гиперинсулинемия натощак ($p = 0,019$) и через 2 часа после еды ($p < 0,001$), повышение уровня глюкозы натощак ($p = 0,031$) и бета-гидроксибутирата натощак ($p = 0,036$) [145].

Вместе с тем показано, что результаты ПТТГ не всегда коррелируют с наличием МС: выяснилось, что у 4,9 % беременных с ложнопозитивными и нормальными результатами ПТТГ выявлен метаболический синдром. В 18 % случаев диагностировано гестационное нарушение углеводного обмена, у 18 % пациенток диагностировался ГСД во время предыдущих беременностей [147].

4.3.4. ДИСФУНКЦИЯ БЕТА-КЛЕТОК ПРИ GESTАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Имеются данные, указывающие, что ИР — не единственная причина возникновения ГСД, и подтверждающие значительную роль нарушения ритма секреции инсулина. Исследования бета-клеточной функции поджелудочной железы у женщин с ГСД проводились с 70-х годов прошлого столетия с использованием различных методов [98, 100, 144, 148–149]. Секреторная функция бета-клеток определяется на основании базального (натощак) уровня инсулина, С-пептида

и проинсулина: о дисфункции бета-клетки можно судить по уровню гиперинсулинемии, повышению уровня С-пептида и проинсулина.

Имеются исследования, демонстрирующие, что у женщин с ГСД снижен и замедлен пик секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой [32, 97, 150]. А. Н. Xiang и соавт. (1999) выявили, что инсулиновый ответ на пероральное и внутривенное введение глюкозы был соответственно на 34 и 27 % ниже у женщин с ГСД по сравнению со здоровыми беременными, и при детальной интерпретации результатов составил соответственно 63 и 70 % [151].

4.3.4.1. Гиперинсулинемия

В практической медицине определяется уровень инсулина в плазме крови натощак и со стимулирующими факторами. В исследовании М. Н. Мамедова и соавт. (2005) значения ИРИ больше 18 мкЕД/мл расценивались как базальная гиперинсулинемия [152]. В другом исследовании после проведения ПТТГ определяли площадь под инсулиновой кривой — суммарный ответ на нагрузку глюкозой в 4 точках (натощак, через 60, 120, 180 минут). Критериями гиперинсулинемии считали уровень инсулина натощак выше 12,5 мЕД/мл, через 2 часа после стандартной нагрузки глюкозой выше 28 мЕД/мл, площадь под инсулиновой кривой больше 80 мЕД/мл [99].

Гиперинсулинемия во время физиологически протекающей беременности является компенсаторной, направленной на преодоление физиологической ИР и поддержание гомеостаза глюкозы, в то время как при ГСД гиперинсулинемия приобретает патологический характер и способствует возникновению в организме беременной женщины метаболических и гемодинамических нарушений, что ухудшает течение гестации. Гиперинсулинемия при нормогликемии свидетельствует о наличии ИР и является предвестником развития ГСД при беременности и СД 2 типа у женщины в будущем [120].

В настоящее время установлено, что в 14–20 недель гестации отмечается повышение содержания инсулина в амниотической жидкости, обусловленное повышением продукции плацентарного инсулина, что может стать одной из причин развития ГСД [99].

В 2001 г. С. Нотко и соавт. предположили, что у женщин с физиологически протекающей беременностью и при наличии ГСД секреция инсулина регулируется по двум различным гиперболам: при ГСД отмечается значительно более низкий инсулиновый ответ по отношению к заданной степени ИР (рис. 4.2) [144].

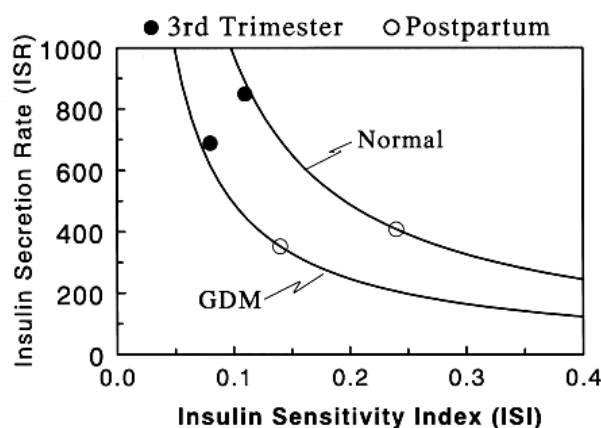


Рис. 4.2. Чувствительность к инсулину и его секреция у женщин с физиологически протекающей беременностью и с ГСД [144]

Полученные данные указывают на сниженный инсулиновый ответ на нагрузку глюкозой у женщин с ГСД по сравнению с группами контроля [98].

При оценке бета-клеточной функции как продукта взаимодействия чувствительности к инсулину и его секреции бета-клеточный дефект у женщин с ГСД имел сходную магнитуду до и после беременности (41 и 50 % соответственно). Установлено, что дисфункция бета-клеток проявляется в первую очередь ослаблением первой фазы секреции инсулина в ответ на введение глюкозы [98].

Приведенные выше исследования демонстрируют, что при ГСД бета-клетка материнской поджелудочной железы не справляется в полной мере с нагрузкой в условиях повышенных функциональных требований на фоне гормонально-опосредованной ИР во время гестации (табл. 4.17).

Таблица

Факторы, влияющие на нарушение функции бета-клеток поджелудочной железы во время беременности

Фактор	Действие
Глюкозотоксичность	Хроническая гипергликемия вызывает: – структурные нарушения бета-клеток – десенситизацию бета-клеток к глюкозе
Снижение концентрации глюкозы в верхности бета-клеток	Уменьшение поступления глюкозы в бета-клетки Снижение глюкозоопосредованной стимуляции выброса инсулина
Дефицитный фенотип	Недостаточное питание приводит к замедленному развитию эндокринной поджелудочной железы: – в период внутриутробного развития – в ранний постнатальный период

Каждый из возникающих вследствие ИР факторов является стимулом для дальнейшей прогрессивной дисфункции бета-клеток поджелудочной железы беременной женщины. В 1998 г. А. С. Аметовым и соавт. высказано предположение, что беременность демаскирует скрытый дефект бета-клеток поджелудочной железы, который имеется у женщин с действительным риском развития СД 2 типа [153]. Имеется мнение, что мутация гена гликогеназы разрушает глюкозочувствительный механизм бета-клеток, это усугубляет снижение проду-

инсулина и у женщин с изначально сниженной чувствительностью к инсулину и, соответственно, гиперинсулинемией во время беременности развивается гипергликемия [94, 98].

Таким образом, у беременных женщин с ГСД отмечаются множественные дефекты активности инсулина с нарушением компенсации и ИР: дефекты регуляции клиренса глюкозы, продукции глюкозы, концентрации СЖК, функции панкреатических бета-клеток, которые формируют повышенный риск развития СД 2 типа в дальнейшей жизни женщины [95, 98, 107, 126].

Результаты собственного исследования параметров функции бета-клеток представлены в табл. 4.18.

Анализ показателей, оценивающих функцию бета-клеток у пациенток с ГСД, свидетельствует о нарастании значений всех параметров со сроком гестации, вероятно как ответ на патологическую ИР.

4.3.4.2. Гиперпроинсулинемия

Проинсулин — полипептид, прогормон, производимый бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы; является предшественником в биосинтезе инсулина. Кроме двух цепей, имеющих в молекуле инсулина (альфа-цепь и бета-цепь), содержит фрагмент, состоящий из 31 аминокислотного остатка — соединительный пептид (С-пептид). В процессе образования инсулина из проинсулина С-пептид вырезается пептидазами. Проинсулин, в свою очередь, является продуктом отщепления от еще более сложного полипептида препроинсулина так называемой лидинг-цепи, или L-цепи. Сам проинсулин практически не обладает инсулиновой активностью, но является маркером активности бета-клеток [20, 28].

4.3.4.3. С-пептид

С-пептид — биологически активный маркер и показатель секреции эндогенного инсулина, который позволяет оценить функциональное состояние бета-клеток поджелудочной железы и определить тип СД. После отщепления от молекулы проинсулина С-пептид вместе с инсулином попадает в кровоток. Важным является то обстоятельство, что С-пептид и инсулин выделяются в эквимолярных количествах, поэтому уровень С-пептида характеризует секрецию инсулина.

Определение уровня С-пептида имеет ряд преимуществ по сравнению с определением инсулина и позволяет оценить истинную секрецию инсулина поджелудочной железой: период полураспада С-пептида (около 30 минут) в кровотоке больше, чем инсулина, поэтому уровень С-пептида является более стабильным параметром; при иммунологическом анализе С-пептид не дает перекреста с инсулином, благодаря чему измерение уровня С-пептида позволяет оценить секрецию инсулина даже на фоне введения экзогенного инсулина; С-пептид не связывается с клеточными рецепторами на периферии, не экстрагируется из плазмы крови печенью; результат не зависит от наличия гемолиза крови [28].

Таблиц

Характеристика функции бета-клеток у пациенток с гестационным сахарным диабетом

Динамика пока											
, нмоль/л											
, нмоль/л											
, нмоль/л											
нсулин _п , пмоль/л											
гид _п , нмоль/л											
гид _п , нмоль/л											
гид _п , нмоль/л											

Примечание: I, II, III — в 1-м, 2-м, 3-м триместре гестации

4.3.5. РОЛЬ ДРУГИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ GESTАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

В последние годы исследователи уделяют достаточно большое внимание оценке влияния других факторов развития ГСД, прежде всего биомаркеров, таких как эндокринные и метаболические гормоны, цитокины и хемокины, суррогатные маркеры оксидативного стресса.

4.3.5.1. Продукты жировой ткани

Интерес к исследованию жировой ткани заметно возрос в последние 15 лет. Адипоциты продуцируют и высвобождают протеины-адипокины, обладающие биологической активностью, включая лептин и адипонектин, резистин, висфатин, цитокины TNF- α и IL-6, adipocyte fatty acid binding protein. Отдельные адипокины, такие как адипонектин, TNF- α и IL-6, имеют потенциальное значение в регуляции метаболизма глюкозы и активности инсулина.

Дисфункция жировой ткани, характеризующаяся дисрегуляцией продукции и (или) секреции адипокинов, рассматривается в контексте патогенеза СД 2 типа и ГСД [154].

Лептин. Истинный адипокин, который продуцируется жировой тканью и продукция которого контролируется геном *LIP* [155]; модулирует чувство насыщения и энергетический гомеостаз и, таким образом, обладает непрямым эффектом в отношении чувствительности к инсулину [154].

В последние годы стало известно, что лептин продуцируется многими тканями, и изменение его уровня ассоциируется с репродуктивной функцией и фертильностью [154]. Уровень лептина повышается в процессе гестации, установлены его эффекты в отношении миометрия, трофобласта и плода. Жировая ткань и мышцы женщины с ГСД высвобождают больше лептина, чем в норме. Лептин участвует в регуляции массы тела через модулирование гомеостатического сигнала. Уровень лептина имеет положительную корреляцию с уровнем инсулина и проинсулина, активизирует протеиновые киназы (АМРК), которые сжигают избыточные запасы жира, увеличивают поглощение клетками глюкозы и тормозят выработку жира и холестерина в печени. В дополнение к физиологическим эффектам показано, что лептин может иметь отношение к специфическим для беременности патологическим состояниям — преэклампсии, ГСД, внутриутробной задержке развития плода [148].

Результаты исследования лептина при ГСД противоречивы. Установлена ассоциация уровня лептина в плазме крови с уровнем глюкозы и изменением массы тела [155]. Гиперлептинемия независимо от материнского ожирения является ранним предиктором, который повышает риск развития ГСД у беременных [156]. Данные С. Qiu и соавт. (2004) свидетельствуют о том, что у женщин с уровнем лептина более 31,0 нг/мл риск развития ГСД в 4,7 раз выше по сравнению с женщинами, уровень лептина у которых менее 14,3 нг/мл (95 % CI 1,2–18,0) независимо от ИМТ до беременности [157]. Повышение уровня лептина на каждые 10 нг/мл ассоциировано с 20%-ным повышением риска развития ГСД (RR 1,2; 95 % CI 1,0–1,3) [158]. Имеются данные, что уровень лептина не меняется, но появляется резистентность растворимых рецепторов к лептину [156].

При ГСД характерно повышение плацентарного лептина и лептина матери: уровень лептина зависит от уровня инсулина и степени компенсации диабета [159]. В ранние сроки гестации гиперлептинемия оказывает влияние на развитие нарушения углеводного обмена.

Лептин в крови пуповины строго коррелирует с гликемическим контролем матери. [160]. При исследовании уровня лептина в крови пуповины новорожденных матерей с ГСД 70) выявлена более высокая его концентрация и установлена взаимосвязь с массой плода. Высказано предположение, что лептин может способствовать аккумуляции жировой ткани у плода при ГСД [160].

Адипонектин. Новый уникальный адипоцит-секретируемый и адипоцит-специфиче протеин, циркулирующий в сыворотке как гексамер, имеющий сравнительно низкий молярный вес (29-kd) и большую многомерную структуру [154, 161–162]. Адипонектин связывается специфическими рецепторами (ADIPOR1 и 2), контролируемые генами *ADIPO. ADIPOR2* [154].

Исследованиями физиологической роли адипонектина показано, что он контролирует чувствительность к инсулину, предрасполагает чувствительность к инсулину в печени и скелетных мышцах, регулирует метаболизм глюкозы, имеет противовоспалительный и протективный эффект в отношении эндотелия сосудов. Эти свойства усиливают метаболическое и противовоспалительное действие и дают основания предполагать, что адипонектин играет протективную роль в рамках метаболического и кардиоваскулярного процессов, связанных с развитием ИР, и атеросклероза [163–164].

Представления об адипонектине подводят почву к ассоциации чувствительности к инсулину и ожирению [165]. Хотя адипонектин продуцируется исключительно адипоцитами, концентрация циркулирующего адипонектина у лиц с ожирением, особенно абдоминальным, и доксально низкая. Уровень адипонектина в плазме отрицательно коррелирует с ИМТ и массой жира. Протеолитический фрагмент адипонектина стимулирует бета-окисление ЖК в мышцах, редуцирует концентрацию ТГ в плазме крови и тем самым приводит к повышению чувствительности к инсулину [162].

Уровень сывороточного адипонектина коррелирует с системной чувствительностью к инсулину [162]. Низкий уровень адипонектина плазмы ассоциируется с ИР, является предиктором ИР и развития СД 2 типа. Так, в когорте 9-летнем исследовании 10 275 взрослых людей среднего возраста в США (The Atherosclerosis Risk in Communities — ARIC) было показано, что высокий уровень адипонектина ассоциируется с низкой частотой СД [166]. Результаты продемонстрировали протективную роль адипонектина в отношении СД 2 типа: адипонектин рассматривается как фактор, связывающий ИР и дисфункцию бета-клеток в патогенезе СД 2 типа.

Установлено влияние ряда факторов на уровень адипонектина. Сводные данные А. М. Sharma и М. А. Tarnopolsky (2005) представлены в табл. 4.19 [162].

Адипонектин плазмы может повышать чувствительность к инсулину, а сниженный уровень адипонектина может приводить к ухудшению активации синтеза глутамата в скелетных мышцах у пациентов СД 2 типа. В настоящее время общеизвестно, что низкая концентрация адипонектина ассоциирована с развитием СД 2 типа. В исследовании М. А. Williams и соавт. (2004) у женщин с ГСД концентрация адипонектина была значительно ниже по сравнению с таковыми в группах контроля (vs 8,1 мкг/мл, $p < 0,001$). После исключения влияния других факторов авторы установили, что при снижении уровня адипонектина ниже 6,4 мкг/мл риск развития ГСД возрастает в 4,6 (95 % CI 1,8–11,6) [167]. Результаты исследования Т. Ranheim и соавт. (2004) подтверждают связь низких уровней адипонектина и риска развития ГСД. Кроме того, в ткани абдоминал

подкожно-жировой клетчатки уровни mRNA адипонектина ниже у женщин с ГСД по сравнению с таковыми в контрольной группе ($0,77 \pm 0,18$ vs $1,39 \pm 0,15$, $p = 0,05$) [168].

Таблица 4.19

Известные состояния и медиаторы, регулирующие уровень адипонектина

Состояние и медиатор	Влияние на уровень адипонектина	
	сниж	повыш
Абдоминальное ожирение	+	-
Снижение массы тела	-	+
Сахарный диабет 1 типа	-	+
Сахарный диабет 2 типа	+	-
Гиперинсулинемия	+	-
TNF- α	+	-
Лептин	-	+
Глюкокортикостероиды	+	-
Тестостерон	+	-
Агонисты бета-рецепторов	+	-
Тиазолидиндионы	-	+
Блокада ренин-ангиотензина	-	+
Синдром поликистозных яичников	+	-
Антагонисты каннабиноидных рецепторов 1 типа	-	+
Конъюгированная линолевая кислота	+	-
Нервная анорексия	-	+
Почечная недостаточность	-	+

В последние 5 лет отмечается интерес к исследованию адипонектина при ГСД, что обусловлено его ролью в развитии СД 2 типа. И хотя число исследований адипонектина непосредственно при ГСД невелико (к 01.01.2009 г. в базе данных PubMed содержится 30 публикаций), ряд авторов в определение ГСД включают — наряду с такими характеристиками как ИР и дисфункция бета-клеток — низкий уровень сывороточного адипонектина (сводные данные R. Retnakaran и соавт., 2006) [169]. Основные изучаемые вопросы при ГСД: адипонектин как предиктор ГСД; адипонектин как скрининговый тест ГСД; адипонектин как предиктор будущего СД 2 типа у матери и ребенка. Исследования адипонектина проводят как в крови матери, так и плода, а также в плаценте.

Анализ результатов исследования адипонектина в крови матери показывает, что большинство авторов находят снижение его уровня при ГСД (табл. 4.20).

Так, уже в одном из первых исследований (C. Worda и соавт., 2004) было установлено, что у беременных с ГСД уровень адипонектина был достоверно ниже и обратно коррелировал с уровнем глюкозы в плазме крови и результатами ПТТГ [164]. Далее J. P. Thyfault и соавт. (2005) показали, что ГСД классов А₂ и В ассоциируется с супрессией уровня адипонектина аналогично состоянию ИР (как при СД 2 типа и ожирении) [175]. R. Retnakaran и соавт. (2005) выявили независимую корреляцию адипонектина с функцией бета-клеток на позднем сроке беременности и высказали предположение, что адипонектин может играть ключевую роль посредника между ИР и дисфункцией бета-клеток [169].

Таблица 4.20

Содержание адипонектина в крови беременной женщины по данным разных авторов

Авт	Гру	Изучаемый	Результат
T. Ranheim et al	51 беременная ж с ГСД, 29 здоров	Связь уровня адипонектина с развитием ГСД	Уровень адипонектина в плазме крови ниже у женщин с ГСД по сравнению

			и дисфункцией бета-клеток
J. P. Thyfault et al.	58 беременных (11 класса А1, 11 здоровых) в 38-40 недель беременности	Изменение уровня адипонектина при инсулинорезистентности беременных	Снижение уровня адипонектина при ГСД класса А1 (0,58 мкг/мл, p = 0,013) и класса В (3,33 ± 0,56 мкг/мл, p = 0,001) по сравнению с контролем (8,17 ± 0,82 мкг/мл). Недостоверное соотношение уровней адипонектина, сходным с таковым при других состояниях ИР (СД 2 типа, ожирение)
P. J. Tsai et al.	253 беременные (219 здоровых)	Взаимосвязь концентрации адипонектина в сыворотке крови с ГСД в 24–31-ю неделю беременности с массой новорожденного	Концентрация адипонектина ниже при ГСД здоровыми (p = 0,014) и коррелирует с ГСД. При ГСД адипонектин отрицательно коррелирует с массой новорожденного. Гипоадипонектинемия беременности может ассоциироваться с высоким риском осложнений
J. M. Ategbo et al.	59 женщин с ГСД и их дети	Содержание адипонектина в сыворотке крови у женщин с ГСД и их детей с макросомией	Снижение уровня адипонектина у женщин с ГСД и макросомией
T. F. Chan et al.	171 беременная с ГСД или ложнопозитивными результатами ПТТГ	Уровень адипонектина в сыворотке крови	Уровень адипонектина у женщин с ложнопозитивными результатами ПТТГ был снижен, что связывалось с возрастом и большим ИМТ. Обратная корреляция между уровнем глюкозы и адипонектина (r = -0,193, p = 0,011)

Окончание табл. 4.20

Автор	Группа	Изучаемый параметр	Результат
McLachlan K. A. et al., 2000	38 беременных с ГСД, 19 здоровых	Уровень адипонектина в сыворотке крови у беременных	Уровень адипонектина не изменялся во время беременности и в послеродовой период. Уровень адипонектина коррелировал с чувствительностью к инсулину (r = 0,3)
R. Retnakaran et al., 2005	131 беременная с ГСД, 93 с нормальными результатами ПТТГ, 93 с нормальной толерантностью к глюкозе	Уровень адипонектина в сыворотке крови у беременных	Средний уровень адипонектина был выше у беременных с ГСД (15,7 мкг/мл) по сравнению с женщинами с ГСД (12,0 мкг/мл), а также с женщинами с нормальными результатами ПТТГ (тренд p = 0,002)
S. Weerakiet et al., 2005	359 женщин с ГСД	Адипонектин в сыворотке крови как предиктор ГСД и осложнений беременности	Концентрация адипонектина снижена при ГСД (0,53–0,67) vs 0,73 мг/мл (95 % CI 0,71–0,8). Независимый прогностический фактор ГСД. Чувствительность 90 %, специфичность 61 %. Нестрогий предиктор
N. Vitoratus et al., 2005	44 беременные с ГСД, 22 здоровые	Уровень адипонектина в сыворотке крови у беременных	Уровень адипонектина ниже при ГСД, отрицательно коррелирует с индексом НОМ. Уровня адипонектина у матери после родов, что свидетельствует о плацентарной продукции адипонектина
N. Vitoratus et al., 2005	60 беременных с ГСД, 30 здоровых	Уровень адипонектина в сыворотке крови у беременных до и после родов	ГСД ассоциировался со снижением уровня адипонектина до и после родов. Подчеркивается роль патологии плаценты в снижении адипонектина
X. L. Gao et al., 2005	10 беременных с ГСД, 20 здоровых беременных	Уровень адипонектина в сыворотке крови у беременных в первом триместре беременности	Уровень адипонектина изменяется раньше сывороточного уровня глюкозы при ГСД
T. Costacou et al., 2005	117 беременных с гестационной гипертензией, преэклампсией, 29 здоровых	Уровень адипонектина в сыворотке крови у беременных с гестационной гипертензией	Уровень адипонектина коррелирует с метаболическим синдромом. Уровень адипонектина < 10,5 мкг/мл ассоциируется с высоким риском ИСХ. Низкий послеродовой уровень адипонектина идентифицирует женщин с повышенным кардиальным риском

Кажется парадоксальным выявление E. Kajantie и соавт. (2005) повышенного уровня адипонектина у женщин с ГСД при развитии преэклампсии; предполагается, что это обстоятельство не связано с чувствительностью к инсулину [172].

Относительно содержания адипонектина в крови плода известно 6 исследований (4.21).

Таблиц

Содержание адипонектина в кровотоке плода по данным разных авторов

Авт	Групп	Изучаемый	Результат
S. Cianfarani et al	91 новорожденный массой тела для возраста 23 с ожирением, 17 (массой тела)	Уровень адипонектина в крови детей с различным	Уровень адипонектина снижен у детей с низкой массой тела для возраста гестации, указывая на высокий риск развития СД 2 типа
T. Kamoda et al	Новорожденных в первые 24 часа жизни в сроке гестации 28-34	Корреляция уровня адипонектина в сыворотке крови новорожденных с его ростом	Уровень адипонектина у всех новорожденных по сравнению с родившимися в срок ($28,7 \pm 17,0$ vs $9,0 \pm 1,5$, $p < 0,01$). Достоверные различия уровня адипонектина у детей, рожденных в 28 и 34 недели. Уровень адипонектина коррелировал с массой тела ($r = 0,2$). Высокий уровень адипонектина может указывать на внутриутробную ИР и возможное развитие в будущем СД 2 типа
R. S. Lindsay et al	179 беременных (11 с ожирением)	Наличие адипонектина в крови у здоровых и больных СД женщин с уровнем инсулина у беременных	Адипонектин обнаружен в крови плода. Адипонектин не коррелирует с уровнем инсулина и ожирением. Физическая роль адипонектина у плода отличается от роли у взрослых
A.. Lopez-Bermejo [186]	69 детей препубертатного возраста (32 родившихся в срок, 37 родившихся в срок)	Влияние массы тела на уровень адипонектина у детей, родившихся в срок	Пренатальная задержка роста ассоциирована с относительно высокой концентрацией адипонектина. Вклад адипонектина в повышение риска развития СД 2 типа требует дальнейшего изучения
J. M. Ategbro et al	59 женщин с ГСД и их детей	Содержание адипонектина в сыворотке крови (в сыворотке крови)	Уровень адипонектина снижен у женщин с ГСД и их детей с макросомией
C. Martinez-Costa [187]	100 новорожденных с нормальной массой тела	Содержание адипонектина в крови пуповины у новорожденных с нормальной массой тела	Уровень адипонектина не различался в крови и нормальной массой тела

Исследователи выявляют низкий уровень адипонектина у плода при ГСД у матери и предполагают, что это может указывать на внутриутробную ИР и возможное развитие в будущем ИР или СД 2 типа.

Исследования экспрессии, секреции, содержания и функции адипонектина в плаценте при ГСД (3 исследования) дали дополнительную информацию. В частности показано, что, возможно, адипонектин играет роль в адаптации энергетического метаболизма при взаимодействии матери и плода (табл. 4.22).

Таблиц

Содержание адипонектина в плаценте по данным разных авторов

Авт	Изучаемый вопрос	Метод исследования	Результат
-----	------------------	--------------------	-----------

M. Lappas et al	Содержание адипонектина в плаценте (а также оболочке плодной жировой клетчатке и мышечной)		Е	Не установлено различий в уровне адипонектина у беременных с ГСД и здоровых
M. Meller et al.	Ассоциация экспрессии генов адипонектина и количества рецепторов адипонектина (с материнской и фетальной стороны)		И	Экспрессия гена адипонектина и рецепторов адипонектина (ADIPOR1) при ГСД не были изменены
T. F. Chan et al	Экспрессия, секреция и функция адипонектина в плаценте	RT-PCR RIA Western blotting Radioligand binding Иммунофлуоресценция		Плацента продуцирует и секретирует адипонектин. Экспрессия и продукция адипонектина рецепторами (ADIPOR1) при ГСД. Возможно, адипонектин играет роль в энергетическом метаболизме при беременности матери и плода

Результаты собственного исследования адипонектина в сыворотке крови у беременных с (без) ГСД, с СД 1 типа и здоровых женщин представлены в табл. 4.23 (у беременных исследования выполнялись на 24–26-й неделе гестации, у не беременных — во вторую фазу менструального цикла).

Таблица 4.23

Результаты исследования адипонектина в сыворотке крови

Группа			X				
Женщины с ГСД							
Беременные без нарушения углеводного обмена (группа сравнения 1)							
Беременные с СД 1 типа							
Здоровые не беременные женщины (группа контроля)							

Наиболее высокий уровень адипонектина был выявлен у женщин с СД 1 типа. Сравнительный анализ (ANOVA) позволил выявить достоверно более высокий уровень адипонектина лишь у беременных с СД 1 типа по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности ($t = 4,494$, $p < 0,05$) и беременными с ГСД ($t = 4,964$, $p < 0,05$). Результаты содержания уровня адипонектина у женщин с ГСД, из группы сравнения и не беременных женщин значимо не различались.

Следует отметить, что наряду с традиционной ролью адипонектина у детей ему придается и иная. Адипонектин известен как регулятор роста и возможный кандидат на роль регулятора внутриутробного развития плода [185, 187, 190]. Так, было показано, что при ГСД уровень адипонектина у новорожденных обратно коррелировал с неонатальной массой тела плода [177]. Секреция адипонектина у новорожденных выше, чем у старших детей. «Маловесные» для гестационного возраста дети имеют более низкий уровень адипонектина в плазме крови.

Другие адипокины: селектин, резистин, васфатин, фактор некроза опухолей- α , интерлейкины, белок, способствующий проникновению ЖК в адипоциты. В последние годы обсуждается вопрос о влиянии на углеводный обмен во время беременности E-селектина. В исследовании N. J. Lawgense и соавт. (2002) показано повышение растворимого E-селектина у женщин с ГСД по сравнению с группой контроля, однако после родов E-селектин не коррелировал с ИР, не нарушал метаболизм глюкозы и не влиял на риск развития СД в будущем у женщин,

имеющих ГСД в анамнезе [191]. В отношении висфатина данные противоречивы: S. Ma Tovi и соавт. (2008) установили повышенный его уровень при ГСД и отметили зависимость концентрации от ИМТ, срока гестации (уровень у беременных и новорожденных повышается в большом сроке гестации) [192], в то время как M. Akturk и соавт. (2008) выявили его сниженную концентрацию у беременных с ГСД в третьем триместре [193]. Концентрация резистин амниотической жидкости беременных с ГСД в большей степени зависела от срока гестации, ассоциировалась с иммунным ответом в отношении инфекции в амниотической жидкости.

Фактор некроза опухолей- α (TNF- α) — истинный адипокин, который действует только локально; наиболее важный его эффект — стимуляция липолиза и усиление высвобождения в кровоток СЖК [194]. Установлена ассоциация ГСД с генетическим полиморфизмом TNF- α через ИР [195].

По данным M. Kuzmicki и соавт. (2008) у женщин с ГСД выявлено нарушение баланса между циркулирующими про- и противовоспалительными цитокинами [196]. Интерлейкин-6 — типичный адипокин, который влияет на чувствительность инсулина в других органах [194].

4.3.5.2. Роль других эндокринных нарушений

Известно немного исследований особенностей других гормонов при ГСД. Контринсулиновые гормональные изменения наблюдаются в середине беременности (20–24-я неделя) столько в это время плацента, продолжая синтезировать наибольшее количество контринсулярных гормонов, а также плацентарных гормонов деградации инсулина (инсулиназы), что значительно увеличивает ИР и приводит к снижению углеводного обмена [1, 53, 98, 197–198].

Проведено исследование, насколько частота ГСД повышена у женщин получавших ГКС с (без) бета-адренергических агентов для предупреждения преждевременных родов ($n = 50$) [82]. Частота ГСД оказалась равной 23,8% (в контроле 4,0%, $p < 0,001$). Вместе с тем в этой группе оказалось, что высокая частота гипергликемии через 1 час после нагрузки глюкозой, что лимитирует применение у этой категории пациенток.

Проводились исследования базального уровня спектра гормонов в последний триместр беременности у 26 здоровых женщин и 15 с ГСД (без ожирения) — АКГГ, кортизола, гормона роста, ИФР-1, ПРЛ, глюкагона, эстрадиола, прогестерона, чПЛ и чХГ [198]. При ГСД установлено повышение только глюкозы ($p = 0,007$). Насколько глюкагон играет роль в патогенез ГСД, не ясно.

Недавние исследования подтверждают, что секс-гормон-связывающий глобулин (SHBG) может служить ранним маркером повышенного риска развития ГСД в более поздние сроки беременности [199–201]. По данным R. Thakur и соавт. (2003) уровень SHBG в первый триместр беременности был ниже у женщин с развившимся впоследствии ГСД по сравнению с женщинами без нарушения углеводного обмена во время беременности (187 ± 82 нмоль/л vs 233 ± 92 нмоль/л, $p < 0,01$). Авторы установили, что повышение SHBG на каждые 50 нмоль/л риск развития ГСД снижался на 31% (OR 0,69; CI 0,48–0,99) [199].

Известно, что синтез SHBG в печени стимулируется эстрогенами и тиреоидными гормонами и подавляется инсулином, пролактином, андрогенным гормоном роста. Таким образом, проведенные исследования показывают, что снижение уровня SHBG является признаком ИР во время беременности и ассоциировано с развитием ГСД [199]. Вместе с тем имеются данные, полученные при исследовании концентрации сывороточных

SHBG, печеночная продукция которого регулируется инсулином: оказалось, что его роль при беременности в развитии ГСД ограничена [201].

Результаты собственных исследований уровня гормонов у беременных с ГСД в различных триместрах беременности представлены в табл. 4.24.

Динамика содержания кортизола и пролактина у беременных с ГСД в целом соответствует таковой при физиологической беременности.

4.3.5.3. Роль системного воспалительного ответа

Известно, что хронические очаги инфекции ассоциированы с развитием СД 2 типа. В последнее время опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных влиянию системного воспаления в ранние сроки беременности на риск развития ГСД [202–204]. Так, по данным М. Wolf и соавт. (2003), у женщин с ГСД отмечается повышение активности воспалительного процесса в начале беременности, частично ассоциированное с повышенным ИМТ [202].

С-реактивный белок — острофазовый биомаркер, который является предиктором СД 2 типа в качестве индикатора хронического субклинического воспаления, оказался не пригодным для диагностики ГСД, так как его уровень коррелирует не с уровнем гликемии, а со степенью ожирения [205].

Уровни СРБ в первый триместр беременности были значительно выше у женщин с ГСД по сравнению с группой контроля (3,1 vs 2,1 мг/л, $p < 0,01$). Риск развития ГСД у женщин с высокими уровнями СРБ по сравнению с более низкими, после исключения влияния других факторов, составлял 3,6 % (95 % CI 1,2–11,4). Однако при введении в модель ИМТ ассоциация между уровнем СРБ и риском развития ГСД уменьшилась и составила 1,5 % (95 % CI 0,4–5,5) [202].

Таблиц

Характеристика уровня некоторых гормонов у беременных с гестационным сахарным диабетом

Параметр												
$\Gamma_I, \text{МЕ/л} \times 1000$												
$\Gamma_{II}, \text{МЕ/л} \times 1000$												
$\Gamma_{III}, \text{МЕ/л} \times 1000$												
$\text{МЕ/л} \times 1000$												
$\text{МЕ/л} \times 1000$												
$\text{МЕ/л} \times 1000$												
эстерон _I , нмоль/л												
эстерон _{II} , нмоль/л												
эстерон _{III} , нмоль/л												
адиол _I , пмоль/л												
адиол _{II} , пмоль/л												
адиол _{III} , пмоль/л												
актин _I , нг/мл												
актин _{II} , нг/мл												
актин _{III} , нг/мл												
ентарный лактоген, мг/л												
изол _I , нмоль/л												
изол _{II} , нмоль/л												
изол _{III} , нмоль/л												

Примечание: I, II, III — в 1-м, 2-м, 3-м триместре гестации

Репозиторий БГМУ

В более позднем исследовании тех же авторов с включением большего количества женщин выявлено, что повышение количества лейкоцитов в ранние сроки беременности независимо ассоциировано с результатами ПТТГ и риском развития ГСД ($10,5 \pm 2,2$ vs $9,2 \pm 2,2$ клеток/мл; $p < 0,01$) [206]. Ассоциация между наличием воспалительного процесса в органе женщины и развитием ГСД может быть связана с развитием цитокин-индуцированной ИР.

Проведено лонгитудинальное исследование уровня СРБ во время беременности с целью установления возможной связи с толерантностью к глюкозе и ожирением [207]. В конце третьего триместра женщины с ГСД имели достоверно более высокий уровень СРБ по сравнению с женщинами с нормальной толерантностью к глюкозе. Многофакторный линейный регрессивный анализ показал независимое достоверное влияние ГСД только на концентрацию СРБ и ИМТ матери. Авторы делают вывод, что у женщин с ГСД концентрация СРБ первично связана с объемом жировой ткани во втором триместре и что нарушение метаболизма глюкозы является предиктором изменения СРБ.

ИЛ-6 и TNF- α , секретируемые при инфекционном воздействии, повреждении ткани и, вероятно, беременности, прямо ингибируют инсулинстимулированное фосфорилирование тирозина тирозинкиназы на рецепторе инсулина [208–210]. Воспалительные цитокины также стимулируют секрецию кортизола и гормона роста, являющихся контринсулиновыми гормонами, приводящими к развитию ИР [211]. Повышение количества лейкоцитов является компонентом острой фазы воспаления, регулируемым ИЛ-6. Полиморфизм одного нуклеотида гена ИЛ-6, приводящего к повышению уровня ИЛ-6, приводит также к повышению количества лейкоцитов и снижению чувствительности к инсулину [212].

4.3.5.4. Роль гомоцистеина

Гомоцистеин образуется у человека при метаболизме метионина в цикле метионина в процессе реметилирования или транссульфурирования. Нарушение метаболизма гомоцистеина является известной причиной повышения уровня гомоцистеина плазмы и ассоциируется с риском сердечно-сосудистых нарушений.

Сывороточный гомоцистеин снижен во всех триместрах беременности как результат физиологического ответа на беременность, связанного с повышением уровня эстрогенов, гемоглобиномией или повышенной потребностью в метионине со стороны матери и плода. Ряд исследователей показали, что гипергомоцистеинемия ассоциируется с неблагоприятными исходами беременности или ранними выкидышами. Недавно была показана ассоциация между ИР и гипергомоцистеинемией [213].

4.3.5.5. Дефицит аскорбиновой кислоты

По данным С. Zhang и соавт. (2004), недостаточное поступление аскорбиновой кислоты с пищей и ее низкая концентрация в плазме крови во время беременности повышают риск развития ГСД. Суточное потребление витамина С и его концентрации в крови были на 10 % и 31 % ниже у 67 женщин с ГСД по сравнению с 260 женщинами из контрольной группы ($130,7 \pm 10,2$ vs $145,1 \pm 4,9$ мг/л; $p = 0,190$; $36,2 \pm 2,0$ vs $53 \pm 1,0$ мМ/л, $p < 0,001$). После сопоставления по возрасту, расе, ИМТ, беременности, семейному анамнезу по СД 2 типа и поступлению энергии у женщин с низким потреблением витамина С (менее 70 мг/сут) отмечалось 3,7-кратное повышение риска развития ГСД по сравнению с женщинами с нормальным содержанием витамина С в суточном рационе.

(OR = 3,7; 95 % CI 1,7–8,2); кроме того, при низком уровне содержания аскорбиновой кислоты в крови (менее 42,6 мкМ/л) риск развития ГСД в 12 раз выше по сравнению с верхним уровнем (более 63,3 мкМ/л) (OR = 128,9; 95 % CI 3,5–46,2) [214].

J. P. Lekakis и соавт. (2000) проводили исследование женщин, у которых в анамнезе был ГСД, у всех — ИР [215]. Пациентки получали внутрь 2 г аскорбиновой кислоты или плацебо, после чего у них через 2 часа изучалась эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация. Прием аскорбиновой кислоты приводил к резкому улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации, в то время как эндотелий-независимая вазодилатация под влиянием нитратов после приема аскорбиновой кислоты не менялась. Известно, что аскорбиновая кислота является активным антиоксидантом: под ее влиянием улучшение функции эндотелия у женщин, имеющих в анамнезе ГСД, указывает на роль свободных радикалов в патогенезе дисфункции эндотелия у этой группы больных. Авторы делают вывод о целесообразности изучения эффекта длительного приема аскорбиновой кислоты на функцию эндотелия.

4.3.5.6. Роль генетических факторов

Генетическая основа ГСД неясна. Предпринимаются попытки исследования генотипических и фенотипических маркеров, которые могли бы стать предикторами ГСД. Так, имеются сообщения о генетической предрасположенности к ГСД через вариантность генов инсулиновых рецепторов (*INSR*), инсулиноподобного фактора роста-2 (*IGF2*), β_3 -адренергических рецепторов (*ADRB3*), рецепторов 1-сульфонилмочевины (*ABCC8*), gene encoding caplain 10 (*CAPN10*) и манозо-связывающего лектина (*MBL2*) и др. (сводные данные N. Shaat и соавт., 2005) [216]. Показана ассоциация полиморфизма E23K гена *KCNJ11* и предрасположенности к ГСД у скандинавских женщин.

Известны отдельные противоречивые исследования по определению антигенов гистосовместимости. В частности A. Vambergue и соавт. (1997) показали генетическую гетерогенность нарушения толерантности к глюкозе во время беременности [217].

Установлена ассоциация ГСД с генетическим полиморфизмом TNF- α через инсулинорезистентность [195].

MODY — клинически и генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся ауто-сомно доминантным типом наследования, ранним началом (обычно до 25 лет) и дисфункцией бета-клеток [218]. Известны варианты заболевания: мутация гена, кодирующего гликолитический фермент глюкокиназу (*GCK*, вариант *MODY2*), транскрипция гепатоцитарного нуклеарного фактора 4- α (*HNF4A*, вариант *MODY1*) и 1- α (*HNF1A*, вариант *MODY3*), фактор 1 промотора инсулина (*IPF1*, вариант *MODY4*), транскрипция фактора 2 (*TCF2*, вариант *MODY5*), фактор нейрогенной дифференциации 1 (*NEUROD1*, вариант *MODY6*). Женщины с мутациями *GCK* или *HNF1A* часто манифестируют ГСД; имеются сообщения о мутации *IPF1* на фоне ГСД.

Изучалось влияние факторов анамнеза матери (рост, масса, ИМТ) и метаболического фенотипа плода (мутация глюкокиназы) на массу плода (низкая или макросомия) и последующую массу во взрослом возрасте. Обследовано 557 членов семьи 37 детей с MODY2 диабетом, установлено, что характеристики матери и генотип плода при изменении фетальной секреции инсулина могут влиять на массу плода, но не определяют программирование дальнейшей жизни [219].

Известно, что ингибитор активатора плазминогена-1 играет роль в патогенезе ожирения и ИР. У беременных женщин гомозиготное состояние по аллели 5G ингибитора активатора плазминогена-1 ассоциируется с нормальной толерантностью к глюкозе [220]. Ведется активный поиск наиболее значимых маркеров развития нарушений углеводного обмена. Большое внимание уделяется изучению полиморфизма гена ACE (ген фермента, превращающего ангиотензин). Имеются исследования, посвященные изучению молекулярных особенностей развития ГСД, выявляющая негативное влияние гипергликемии и других метаболических изменений, присущих данному состоянию, на организм матери и плода [221].

Нами вместе с сотрудниками НИИ проблем криминологии, криминалистики и судебно-экспертизы Министерства юстиции Республики Беларусь (И. С. Цыбовский, В. М. Вереме́й) впервые в белорусской популяции изучен полиморфизм гена ACE у женщин с различными нарушениями углеводного обмена (исследован полиморфизм маркеров I/D гена ACE. В результате выявлено электрофоретическое разделение продуктов амплификации гена ACE: делеция 183 пары нуклеотидов, инсерция — 510 пар нуклеотидов) [222]. В табл. 4.25 представлен характеристика частоты аллелей и генотипов у женщин с ГСД 1 типа, СД 2 типа и здоровых (беременных и не беременных).

Таблица

Частота генотипов и аллельных вариантов по инсерционно-делеционному полиморфизму гена ACE

Группа женщин	Аллель		Генотип	
	Д	I	DD	DI
ГСД				
СД 1 типа				
СД 2 типа				
Беременные без нарушения углеводного обмена (сравнения 1)				
Здоровые не беременные (группа контроля)				

У женщин с ГСД отмечена тенденция к увеличению частоты D-аллеля в том числе в гомозиготном DD-состоянии при уменьшении количества I-генотипов. Выявлены генотипы и аллельные варианты по инсерционно-делеционному полиморфизму гена ACE у женщин с ГСД, возможно, указывающие на один из механизмов развития.

Прочие особенности. При ГСД и СД 1 типа отмечается повышенное соотношение «матери Rh+/новорожденные Rh-» и сниженное «матери Rh-/новорожденные Rh+». Авторы выдвигают гипотезу, что плотность белка Rh у матери выше, чем у плода, и белок Rh оказывает ингибирующий эффект в отношении глюкозы [223].

4.3.6. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

При ГСД отмечается ряд патофизиологических механизмов, которые могут быть поводом для формирования осложнений.

4.3.6.1. Эндотелиальная дисфункция

Представления о роли эндотелиальной дисфункции при ГСД базируются на таковых у женщин с СД 2 типа. Имеются доказательства развития при ГСД эндотелиальной дисфункции и нарушения перфузии органов: эндотелиальная дисфункция рассматривается как ключевой фактор

социрующийся с сосудистыми нарушениями и являющийся критическим фактором роста и развития плода [224]. Так, для оценки сосудистой реактивности у здоровых не беременных и беременных женщин и женщин с ГСД была использована функциональная транскраниальная доплерография [49]. Установлены достоверные отклонения параметров сосудистого кровотока у женщин с ГСД по сравнению со здоровыми не беременными и беременными женщинами (при этом различий в группах женщин без диабета не выявлено). Авторы сделали вывод о наличии эндотелиальной дисфункции, обусловленной ГСД.

Эндотелиальная дисфункция пупочной вены. Беременность с ГСД ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией пупочной вены, с высокой частотой сосудистых осложнений в течение последующей жизни. Информация относительно клеточных механизмов эндотелиальной дисфункции пупочной вены ограничена. Один из ключевых сигнальных путей, ассоциирующихся с нарушением сосудистой физиологии — синтез оксида азота (NO) из аминокислоты L-аргинина в эндотелии (эндотелиальный L-аргинин/NO путь). Активность сигнальных путей модулируется d-глюкозой, аденозином, инсулином, АТФ и другими молекулами и подлежит регуляции (транскрипционной, посттранскрипционной, посттрансляционной уровни). Авторы фокусируют клеточные и молекулярные механизмы на повышенный уровень аденозина в пупочной вене плода и эндотелиальную активность L-аргинин/NO пути при ГСД [224]. Предполагается, что снижение мощности транспорта аденозина в эндотелии плода при ГСД приводит к внеклеточному отложению этого нуклеотида и его высокой активности в эндотелиальных P(1) типа пуриноцитах. Функциональная ассоциация между рецепторами A(2a) пуриноцитов и активностью транспорта L-аргинина сообщается с транспортерами аминокислот и активностью эндотелиальной NO синтазы (так называемый «ALANO путь»), что приводит к программированной дисфункции эндотелиальных клеток и развитию у плода СД. В эксперименте установлено, что беременность может вызывать повышение продукции NO и ренальной гиперfiltrации.

Эндотелин-1. Является потенциальным вазоконстриктором, а эндотелиальная дисфункция рассматривается как существенный фактор ИР, свойственной СД 2 типа. СД ассоциируется с сосудистой дисфункцией, которая может быть частично обусловлена сосудистым ответом на эндогенные пептиды, такие как эндотелин-1 (ЕТ-1) [224–225]. При СД 2 типа отмечается нарушение зависимой от эндотелия вазодилатации, что обуславливает большую частоту сосудистых осложнений [226].

Направления изучения эндотелиальной дисфункции у беременных. С учетом известных обстоятельств основными направлениями исследований относительно СД во время беременности являются:

- ГСД как идеальная модель ситуации кратковременного эффекта нарушения метаболизма глюкозы;
- ассоциация СД матери с нарушением эндотелиальной функции у плода;
- программирование заболевания СД взрослых во внутриутробный период.

Проведен ряд экспериментальных исследований по уточнению вклада дисфункции эндотелия в формирование нарушений при СД у беременных, в том числе ГСД у животных [224, 226–231] и *in vitro* у человека (на культурах клеток эндотелия и мышечного слоя пупочной вены и артерии, полосках миометрия, полученного при кесаревом сечении, изолированных подкожных мелких артериях беременных) [227, 232–236].

Основные изучаемые явления в этой области:

- уровень ET-1 у беременных с СД и ГСД;
- общая концентрация нитратов (нитритов) (NOx) в венозной крови пуповины беременных с СД 1 типа, ГСД;
- растворимые интрацеллюлярные межклеточные молекулы-1 (sICA) в венозной крови пуповины беременных с СД 1 типа, ГСД;
- регуляция NO и простагландинов сосудов и эндометрия в процессе имплантации бриона при СД;
- вазоконстрикторное влияние ET-1 на мелкие артерии у беременных с СД;
- вазодилаторный ответ сосудов беременных (эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация);
- эффект окислительного стресса;
- роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), плацентарного фактора роста (PlGF) и их рецепторов в ангиогенезе в процессе развития и функционирования плаценты при СД;
- роль дисфункции эндотелия в ИР при СД;
- оксид азота и циклические нуклеотиды при СД;
- транспорт аденозина в клетках эндотелия пупочной вены при ГСД;
- особенности связанного L-аргинином транспортера эндотелиальных клеток человека (система u+) у беременных с СД;
- ответ женщин, имевших в анамнезе ГСД, на аргинин;
- метаболизм NO в тромбоцитах беременных женщин с ГСД;
- состояние сосудистых структур плаценты при СД;
- роль дисфункции эндотелия в развитии преэклампсии;
- отклонения эндотелиальной функции у женщин с ГСД в анамнезе до проявления интollerантности к глюкозе.

Результаты исследования эндотелиальной дисфункции у беременных. С. Ang и соавт. (2001) изучали вазоконстрикторное воздействие ET-1 на мелкие артерии (миография, воздействие норадреналина и ET-1) у не беременных и беременных женщин, в том числе с СД [238]. Различий в эффектах норадреналина не выявлено. Максимально эффект ET-1 был повышен у беременных, а чувствительность достоверно снижена у беременных с СД. Исследование подтверждает роль ET-1 в регуляции периферического тонуса сосудов при нормальной беременности. Снижение чувствительности у беременных с СД, что может влиять на нормальную реактивность сосудов. В результате экспериментальных исследований установлено, что плазма крови беременных с СД 1 типа способна нарушать функции эндотелиальных клеток здоровых лиц, что может играть центральную роль в патогенезе сосудистых нарушений при СД и обуславливать высокую частоту сосудистых осложнений в течение последующей жизни [238–242].

Получены данные о содержании ET-1 в плазме венозной крови и соотношении sICA/большой ET-1 во время лонгитудинального исследования здоровых беременных и пациенток с СД 1 типа (K. Wolff и соавт., 1997) [240]. Установлен более высокий уровень ET-1 у здоровых беременных; в процессе нормальной беременности соотношение ET-1/большой ET-1 снижалось. У части беременных с СД 1 типа развилась преэклампсия; уровень ET-1 в группах не различался.

Хотя у беременных с СД 1 типа уровень ET-1 не изменялся при развитии преэклампсии, и

полагается роль эндотелиальной дисфункции в развитии преэклампсии у этой категории пациенток.

В эксперименте установлено, что беременность может приводить к повышению продукции NO и ренальной гиперfiltrации (S. Omer и соавт., 1999) [224]. У беременных с СД 1 типа установлена активация синтазы NO (NOS) в эндотелии пупочной вены. По данным С. Ang и соавт. (2001) ГСД ассоциируется с повышенным транспортом L-аргинина и синтезом NO, уменьшением транспорта аденозина в эпителии пупочной вены [237]. Аденозин усиливает эндотелиальный путь L-аргинин/NO через A(2) пуриновые рецепторы в КЭПВ при нормальной беременности. Не ясно, насколько эффект ГСД ассоциируется с активацией пуриновых рецепторов или нарушением экспрессии человеческого катионического транспортера аминокислот 1 (hENT1) или эндотелиальной NOS в КЭПВ. Предполагается, что через эти пути модулируется регуляция сосудистой реактивности при СД. У женщин, имеющих в анамнезе ГСД, ответ на аргинин и на глюкозу коррелирует [241].

M. J. Loukovaara и S. Loukovaara (2005) установили, что общая концентрация NOx наиболее высока при СД 1 типа по сравнению с таковой у здоровых беременных. Уровень NOx при ГСД занимал промежуточное положение между показателями пациенток с СД и здоровых женщин [242]. Содержание растворимых интрацеллюлярных межклеточных молекул-1 (sICAM-1) в венозной крови пуповины у беременных с СД 1 типа и ГСД было наиболее высоким при СД 1 типа по сравнению со здоровыми беременными. Концентрация sICAM-1 не отличалась между группами. Авторы сделали вывод, что повышение пуповинного NOx при нормальной концентрации sICAM-1 у беременных с СД означает, что материнский СД не является причиной повреждения функции эндотелия плода. Повышение в сыворотке пуповинной и материнской крови концентрации NOx может быть связано с нарушением высвобождения индуцированного инсулином NO или преобладанием реакции сосудов на эффекты NO.

При исследовании эндотелиальной NOS — кальций-независимой (ciNOS) и общей (tNOS) — у беременных здоровых, с ГСД и СД до беременности (на основании конверсии [3H] L-аргинина в [3H] L-цитруллин) J. L. Di Iulio и соавт., (1999) не было получено различий в уровнях плацентарных tNOS и ciNOS в упомянутых группах [243]. Макросомия не была связана с активностью tNOS у беременных с СД до беременности, а уровень гликированного гемоглобина (между 27-й и 29-й неделями беременности) не коррелировал с активностью ciNOS.

В другом исследовании С. Ang и соавт. (2001) обнаружили отличия в реакции миометрия на ET-1 и блокаторы кальциевых каналов у женщин с ГСД. Обсуждаются перспективы использования блокаторов кальциевых каналов с целью предотвращения преждевременных родов при ГСД [237]. Беременные женщины демонстрируют повышенный максимальный вазоконстрикторный ответ на ET-1 по сравнению с не беременными. Уровень ET-1 повышен при нормальной беременности, более высок при СД и является отражением повреждения эндотелия [244].

E. Anastasiou и соавт. (1998) исследовали, имеют ли здоровые женщины с пГСД отклонения в эндотелиальной функции в очень ранней стадии, до проявления интолерантности к глюкозе [245]. Для этого определялся вазодилаторный ответ плечевой артерии в процессе реактивной гиперемии (эндотелий-зависимая вазодилатация) и после назначения нитроглицерина (эндотелий-независимая вазодилатация). На основании проведенных исследований

установлено, что у женщин (как с ожирением, так и без) с пГСД отмечена эндотелиальная функция, являющаяся очень ранним маркером атерогенеза — еще при нормальном уровне козы.

Роль эндотелиальной дисфункции у плода. Нарушение эндотелиальной функции к — ключевой фактор, ассоциированный с сосудистыми расстройствами и являющийся кригским фактором роста и развития плода (R. San Martin, 2006) [232]. При беременности с ГС, мечается эндотелиальная дисфункция пупочной вены, однако информация относительно ее точных механизмов ограничена.

Таким образом, анализ литературных данных позволяет сделать следующие выводы:

- проведенные исследования функции эндотелия у беременных с I типа позволили получить противоречивые данные о роли эндотелиал дисфункции в развитии различных нарушений, например преэклампсии;

- большинство исследователей получили ряд доказательств в пользу роли дисфун эндотелия в формировании сосудистых нарушений в плац и у плода при СД, в том числе ГСД;

- получены некоторые предварительные данные, с помощью кот могут быть сформированы подходы к коррекции сосудистых нарушений у беременных с С)

Окислительный стресс. Может приводить к повышению продукции и действия свобо, радикалов, в том числе NO и супероксида (O_2'). Взаимодействие NO и O_2' приводит к обра нию пероксинитрита ($ONOO'$). При изуч *in vitro* сосудов плацент женщин с преэклампсией и больных с СД (определяли реакцию о дов на различные вазоконстрикторы и вазодилататоры) оказалось, что реакция сосудов н гиотензин-II, простаглицлин и другие агенты была снижена на 31 % в плацентах женщин с эклампсией и на 36 % — в плацентах беременных с СД в сравнении с показателями сос здоровых лиц. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено образование ONC сосудах плацент больных с преэклампсией и СД. Сделан вывод, что и при преэклампсии, и СД окислительный стресс может приводить к повышенному образованию и действию ON вызывающему реакцию сосудов плаценты, что может быть справедливо и для ГСД [246].

Аденозин. Имеется ряд доказательств роли аденозина в формиров осложнений при ГСД. Так, V.P. Montecinos и соавт. (1999) показано, что при ГСД сниж: транспорт аденозина в клетках эндотелия пупочной вены и эффект отменяется при добавлении в культуру клеток ингибиторов NOS [247]. Получены ные, что транспорт аденозина в гладкомышечных клетках пупочной вены человека при С) вышен.

С. Aguayo и соавт. (2000) изучали эффект инсулина на транспорт аденозина в гладк шечных клетках у женщин с СД и без данного нарушения углеводного обмена [248]. Уста лено, что дибутир-цГМФ стимулировал транспорт аденозина у здоровых, но не больных Дибутир-цГМФ и фарсколин угнетали транспорт аденозина как у больных СД, так и у з дых. Авторы делают вывод, что угнетение транспорта аденозина в клетках пупочной вень влиянием инсулина связано с накоплением цАМФ. G. A. Knock и соавт. (1997) исследс мелкие подкожные артерии, полученные при биопсии во время кесарева сечения у женщ ГСД и здоровых беременных с нормальным уровнем АД [249]. Обнаружены особенности] ции сосудов беременных с ГСД в ответ на ацетилхолин, эндотелий-зависимый вазодилап (pEC50). A. W. Wyatt и соавт. (2004), проводя исследования в аналогичных группах, показали в присутствии индометацина реакция сосудов напоминает таковую при дефиците простаглиц

нов, что может указывать на их дефицит при ГСД. Ингибитор NOS (NG-монометил-L-аргинин) редуцирует чувствительность артерий к ацетилхолину в обеих группах. Релаксация под влиянием нитропрусида натрия, являющегося индикатором чувствительности гладкой мускулатуры сосудов к NO, была схожей в обеих группах. Авторы делают вывод, что эндотелиальная дисфункция сможет увеличивать число кардиоваскулярных нарушений у женщин с ГСД [239].

Ангиогенез. Экстенсивный ангиогенез и инвазия материнской децидуальной оболочки в трофобласт являются незаменимым процессом в развитии и функционировании плаценты. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF) и их рецепторы играют важную роль в ангиогенезе. S. Helse и соавт. (2001) исследовали упомянутые факторы в сыворотке крови беременных с СД, преэклампсией, задержкой роста плода, фетальным алкогольным синдромом [250]. Установлено уменьшение концентрации материнского сывороточного PlGF у женщин с преэклампсией, у беременных с СД уровень PlGF был сравним с таковым при задержке роста плода.

Поскольку материнское молоко богато цитокинами, которые могут содержать потенциально увеличивающие проницаемость сосудов или ангиогенез VEGF, проведено исследование VEGF в материнском молоке, рецепторов к нему в молочной железе женщин и интестинальной ткани новорожденных, родившихся у здоровых женщин и пациенток с СД. Установлена высокая концентрация VEGF в молоке, у пациенток с СД его уровень не изменялся [251].

Известно, что в процессе имплантации эмбриона у крыс NO и простагландины являются регуляторами сосудов и миометрия. В 1998 г. V. Novaro и соавт. исследовали влияние СД на процесс синтеза этих агентов у крыс с СД [252]. Маточная активность ферментов, участвующих в синтезе NO и простагландина E, была повышена в периимплантационный период у крыс с СД по сравнению со здоровыми животными. Локальная (в месте имплантации) продукция NO и простагландина E была повышена в периимплантационный период у крыс с СД. Эти результаты позволяют предположить, что вазоактивные модуляторы процесса имплантации (NO и простагландины) повышены при СД, и возможно, это является функциональным компенсаторным механизмом.

Исследуя плаценты матерей с ГСД, G. Schonfelder и соавт. (1996) показали нарушения интравиллюозной циркуляции, дилатацию капилляров и относительно незрелую виллюозную структуру [253]. Ненормальный уровень NO может иметь отношение к нарушениям у матери, в том числе патогенезу диабетических сосудистых нарушений. В нормальной плаценте NO генерируется только эндотелиальной NOS, которая, по-видимому, служит для регуляции сосудистого тонуса при фетоплацентарной циркуляции. В ряде исследований сообщается об отсутствии индуцибельной синтазы NO (iNOS) в плаценте человека в норме. Авторы продемонстрировали экспрессию iNOS в ткани плаценты только у пациенток с ГСД. С помощью метода иммуногистохимического анализа определена локализация iNOS: эндотелиальные клетки и трофобласт. Авторы заключают, что iNOS может экспрессироваться в человеческой плаценте и ее экспрессия играет важную роль в плацентарной патофизиологии.

Проводились исследования плацент здоровых беременных женщин и пациенток с ГСД (исследовали сосуды пуповины, хорионические плоские артерии и вены и стволовые виллюозные сосуды), которые быстро замораживали в жидком азоте. Активность NOS измерялась в гомогенате сосудов по конверсии аргинина в цитруллин. S. Dollberg и соавт. (1997) не обнаружили достоверных различий активности NOS в пупочной вене, пупочной артерии, хорионических плоских артериях или венах в группах здоровых беременных женщин и пациенток с ГСД. Достоверно более высокая актив-

ность NOS имела место в стволовых виллиозных сосудах у здоровых беременных по сравнению с пациентом с ГСД. Авторы делают вывод, что уменьшение кровотока и повышение сосудистой резистентности у беременных с ГСД может быть обусловлено снижением синтеза NO в стволовых виллиозных сосудах, которые во многом определяют резистентность фетоплацентарных сосудов [254].

Простагландины. У больных СД 2 типа описана тяжелая репродуктивная дисфункция коррелирующая с высоким уровнем глюкозы в крови. В своей работе E. Gonzalez и соавт. (1) характеризуют профиль простаноидов в ткани крыс с СД 2 типа как нарушенный и находят сильную корреляцию высокого уровня глюкозы и продукции простагландинов [255]. При исследовании ряда параметров в плаценте крыс — простагландины E2 (PGE2) и F2α (PGF2α), тромбоксана B2 (TXB2) и 6-кето-простагландин F1α (6-кето-PGF1α) — установлен повышенный плацентарный уровень NO у здоровых крыс на 22-й день и у больных СД 2 типа на 23-й день, что может указывать на повышение плацентарной продукции простагландинов на день родов. Высказано предположение, что нарушение синтеза простагландинов может играть роль в патогенезе осложнений СД, в том числе ГСД.

4.3.6.2. Циклические нуклеотиды

В настоящее время показано, что циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ) опосредуют эффекты широкого спектра гормонов, натрийуретических пептидов, лекарственных средств и токсинов в различных типах клеток. Данные нуклеотиды регулируют многие функции в организме, и поэтому ряд патологических состояний сопровождается изменением уровней цАМФ и цГМФ в поврежденной ткани, жидкостях организма, клетках крови (тромбоцитах и лимфоцитах).

На основании исследования параметров эндотелия установлена их корреляция с продукцией цГМФ в клетках эндотелия пупочной вены при физиологически протекающей гестации. У беременных с ГСД установлены различия в отношении связанного L-аргинином транспортера эндотелиальных клеток человека (система y+) [256]. Авторы установили, что активность связанного с L-аргинином транспортера эндотелиальных клеток человека (система y+) коррелирует с продукцией ГМФ (индикатором NO) и высвобождением простациклина (PGI2) в эндотелиальных клетках пупочной вены. По данным L. Sobrevia и соавт. (1995), уровень базального внутриклеточного цГМФ был повышен при ГСД по сравнению с параметрами беременных без изменения углеводного обмена. Исследователи утверждают, что ГСД ассоциируется с фенотипическими изменениями фетальных эндотелиальных клеток, что приводит к гиперполяризации мембран, активации связанного с L-аргинином транспортера эндотелиальных клеток человека (система y+), повышению базального уровня синтеза NO и снижению продукции простациклина (PGI2) [257].

В связи с известной ролью циклических нуклеотидов как вторичных мессенджеров, опосредующих эффекты гормонов, может представлять интерес их оценка при ГСД. Результаты проведенного нами исследования циклических нуклеотидов в плазме крови и тромбоцитах беременных женщин представлены в табл. 4.26.

Таблица

Содержание циклических нуклеотидов в плазме крови и тромбоцитах беременных с гестационным сахарным диабетом

Содержание							
------------	--	--	--	--	--	--	--

цГМФ в плазме _{II} , пмоль/мл							
цАМФ в плазме _{II} , пмоль/мл							
цГМФ в тромбоцитах _{II} , пмоль/10 ⁹ кл							
цАМФ в тромбоцитах _{II} , пмоль/10 ⁹ кл							

Примечание: II — во 2-м триместре гестации

У больных СД показано уменьшение базального уровня цАМФ и снижение ингибирующего действия соединений, увеличивающих уровень цАМФ, таких как ППЕ₁. В настоящее время показано, что изменение уровней цАМФ и цГМФ в тромбоцитах здоровых доноров, при действии NO, простогландинов или других соединений, увеличивающих внутриклеточный уровень цАМФ, может приводить к изменению их функциональной активности. Нами исследовано внутриклеточное содержание циклических нуклеотидов в тромбоцитах беременных женщин с ГСД (табл. 4.27).

Таблица 4.27

Концентрация цАМФ и цГМФ в тромбоцитах женщин с гестационным сахарным диабетом и беременных без нарушения углеводного обмена

Группа	Базальный уровень		АДФ-индуцированная агрегация, пмо	
	цГМФ, пмоль/10 ⁹ кл	цАМФ, пмоль/10 ⁹ кл	цГМФ, через 3 мин п АДФ	цАМФ, через 3 мин п АДФ
Беременные женщины с ГСД (n = 12)	8,2 ± 0,1	1,8 ± 0,1	0,4 ± 0,1	6,2 ± 0,1
Беременные без нарушения обмена (группа сравнения 1, n = 12)	8,2 ± 0,1	1,8 ± 0,1	0,4 ± 0,1	4,9 ± 0,1

Как видно из таблицы, при АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в исследуемых группах снижался внутриклеточный уровень как цГМФ, так и цАМФ по сравнению с базальным уровнем, причем уровень цГМФ в тромбоцитах уменьшался до одного и того же минимального значения — $0,4 \pm 0,1$ пмоль/10⁹ кл. Следует отметить, что такой же уровень циклических нуклеотидов регистрировался и через 6 мин после добавления АДФ. Полученные результаты показывают, что изменения функциональной активности тромбоцитов при ГСД не связаны

с образованием данных биохимических медиаторов.

Нарушение функции тромбоцитов. Известно, что у больных с СД наблюдаются нарушения функции тромбоцитов, включающие снижение активности NOS и повышение продукции пероксинитрита, усиление агрегационной активности с появлением в сосудистом русле тромбоцитарных агрегатов, нарушающих микроциркуляцию [258–259]. В тромбоцитах больных СД увеличивается мобилизация Ca²⁺ из внутриклеточных депо в ответ на действие таких индукторов, как АДФ, тромбин и арахидоновая кислота. В ряде работ отмечено, что базальный уровень кальция в тромбоцитах больных СД выше, чем у здоровых доноров. Высказано предположение, что длительная гликемия влияет на работу Na⁺/Ca²⁺-обмена, а изменение кальциевого гомеостаза инициирует гиперактивацию тромбоцитов. Имеются данные, указывающие на то, что АГ и диабетическая нефропатия, сопровождающие течение СД, могут влиять на изменение Ca²⁺-гомеостаза. Хотя исследования с различными типами клеток, включая тромбоциты, свидетельствуют об изменении Ca²⁺-гомеостаза у больных СД, причины, лежащие в основе этих изменений, остаются не установленными, а предположения о механизмах — противоречивыми.

ГСД считается идеальной ситуацией для изучения кратковременного эффекта нарушения метаболизма глюкозы, при этом возможные изменения функции тромбоцитов обуславливают развитие осложнений при ГСД.

В работе L. Mazzanti и соавт. (2004) исследовали метаболизм NO в тромбоцитах беременных женщин с ГСД [230]. Активность синтеза NO и продукция пероксинитрита, уровень гидропероксидов и их субстанции в мембранах тромбоцитов определялись у 40 женщин с ГСД, беременных без нарушения углеводного обмена, а также у 15 здоровых не беременных женщин. Установлено, что активность NOS была достоверно выше в обеих группах беременных, а также выше у пациенток с ГСД по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности. Продукция пероксинитрита была выше у женщин с ГСД в сравнении с беременными без патологии, у которых уровень пероксинитрита был достоверно ниже. Авторы предполагают, что имеет место модификация продукции NO и пероксинитрита, повышение в тромбоцитах индикаторов оксидативного стресса у женщин с ГСД по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности [230].

При изучении агрегации тромбоцитов, индуцированной низкой концентрацией АДФ, (О. Д. Бичан, А. Б. Самаль, З. В. Забаровская, Е. Н. Калиниченко) было установлено, что тромбоциты беременных пациенток с ГСД и повышенную агрегационную активность по сравнению с тромбоцитами беременных без нарушения углеводного обмена (рис. 4.3) [260–261].

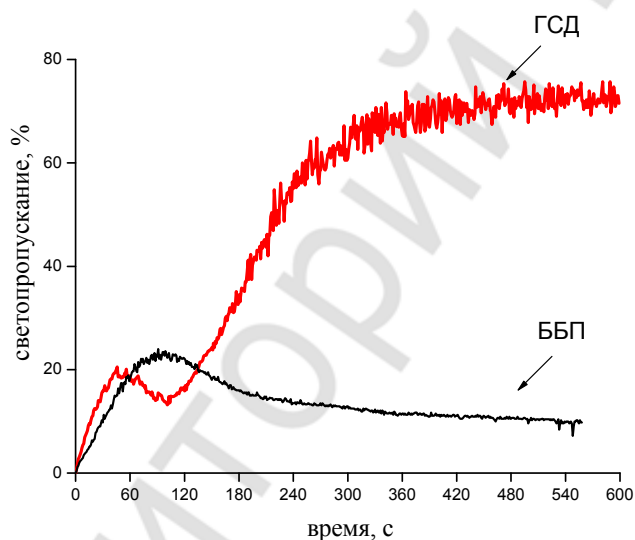


Рис. 4.3. Кинетика агрегации тромбоцитов у беременных женщин с ГСД и здоровых беременных, индуцированная 0,5 мкмоль/л АДФ

Как видно из рис. 4.3, в ответ на действие АДФ в концентрации 0,5 мкмоль/л на агрегацию тромбоцитов беременных женщин с ГСД наблюдается 2 волны агрегации, в то время как для тромбоцитов группы с физиологически протекающей беременностью отмечалась только 1 волна агрегации, которая сменялась дезагрегацией и соответствовала особенностям, которые выявляются у здоровых людей.

Нами изучалась также скорость агрегации и светопропускание тромбоцитов. Результаты исследований представлены на рис. 4.4.

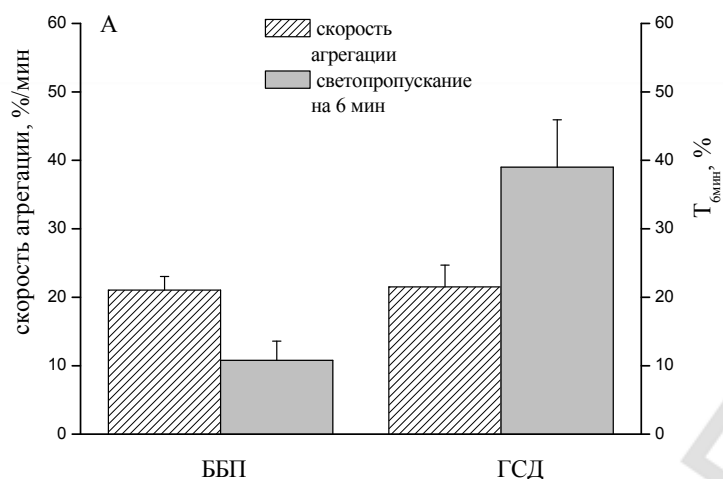


Рис. 4.4. Скорость агрегации и светопропускание у обследуемых женщин (определенные через 30 с и 6 мин после начала агрегации)

Скорости агрегации на 1-й волне были одинаковыми в обеих исследуемых группах, свидетельствуя об отсутствии изменений в агрегант-рецепторной сигнализации. Достоверные различия в изменении светопропускания через 6 минут после начала агрегации, которые составляли $39,0 \pm 6,9\%$ для тромбоцитов беременных с ГСД и $10,8 \pm 2,8\%$ в группе здоровых беременных женщин, позволяют предположить, что тромбоциты женщин с ГСД проявляют повышенную агрегационную активность за счет изменения внутриклеточных сигнальных механизмов.

Агрегант-индуцированный переход тромбоцитов из состояния покоя в активированное состояние происходит посредством Ca^{2+} -сигнализации. Свободные ионы Ca^{2+} , уровень которых в цитоплазме первоначально увеличивается за счет высвобождения из внутриклеточных депо, а затем депозависимого входа из внешней среды, инициирует процессы, приводящие к структурно-морфологической трансформации тромбоцитов, в результате которой на плазматической мембране появляются рецепторы агрегации и тромбоциты приобретают способность взаимодействовать друг с другом и образовывать агрегаты. Проведенные нами исследования внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} показали, что базальный уровень свободных ионов кальция в покоящихся тромбоцитах пациенток с ГСД не отличался от такового у женщин с физиологическим течением беременности. Амплитуда возросшего уровня цитоплазматического кальция в ответ на действие АДФ в обеих группах была идентичной, возросший уровень кальция снижался до базального значения с одинаковой скоростью (рис. 4.5).

При добавлении 1 мМ/л CaCl_2 во внеклеточную среду после действия АДФ внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+} в тромбоцитах, повышающаяся за счет их входа из внешней среды, была в 2 раза выше в тромбоцитах женщин с ГСД по сравнению с группой сравнения. Таким образом, данные, полученные при исследовании тромбоцитов в крови беременных с ГСД, свидетельствуют о нормальном базальном уровне кальция в цитоплазме, а также об отсутствии нарушений в механизмах АДФ-индуцированного высвобождения кальция из внутриклеточных депо и показы-

вают изменение процессов, регулирующих депозависимый вход из внешней среды. Согласно имеющимся данным, у пациентов с СД 2 наблюдался повышенный уровень как базального кальция в цитоплазме, так и при действии АДФ в различных концентрациях и добавлении внеклеточных ионов Ca^{2+} ; было показано, что изменение Ca^{2+} -сигналикации не связано с изменением чувствительности P2Y1-рецепторов к АДФ. Следует отметить, что в нашем исследовании все больные имели нормальные референтные значения уровня глюкозы в крови, HbA_{1c} и что эффект действия нарушения углеводного обмена имел краткосрочный характер.

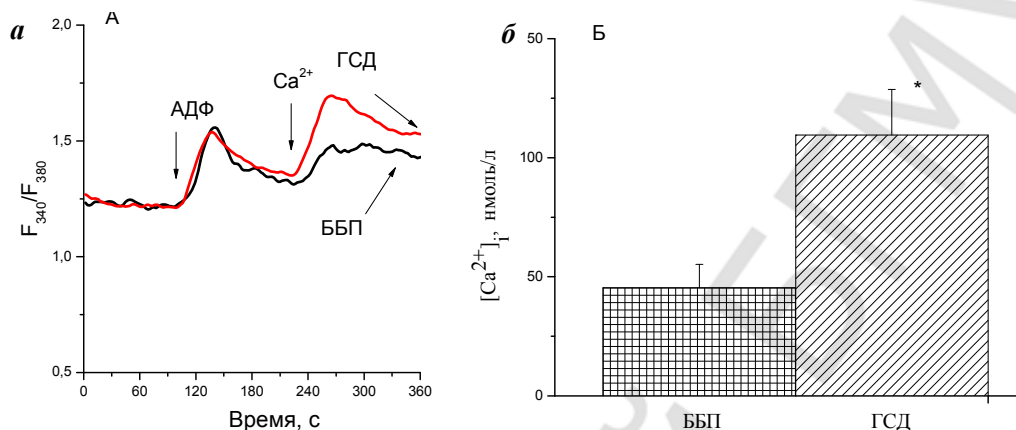


Рис. 4.5. Кинетика изменения флуоресценции кальциевого зонда фура-2АМ в тромбоцитах, суспендированных в буфере, содержащем 200 мкМ ЭГТА: а — при действии 40 мкМ АДФ и последующем добавлении 2 мМ CaCl_2 ; б — максимальная амплитуда концентрации свободных ионов Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов при добавлении 2 ммоль/л CaCl_2 через 2 после внесения АДФ; * $p < 0,05$

При действии иономицина (50 нмоль/л) в присутствии тапсигаргина (1 мкмоль/л), являющегося ингибитором Са-АТФазы эндоплазматического ретикулума, концентрация ионов кальция в цитоплазме тромбоцитов пациенток групп с физиологически протекающей беременностью и с ГСД, суспендированных в бескальциевой среде, увеличивалась до максимального значения $254,0 \pm 48,6$ нмоль/л и $257,7 \pm 61,9$ нмоль/л соответственно (рис. 4.6).

Поскольку иономицин высвобождает кальций из внутриклеточных кальциевых депозитов, полученные данные свидетельствуют о том, что количество кальция в цитоплазматическом Ca^{2+} , аккумулированного во внутриклеточных пулах тромбоцитов, в исследуемых группах было одинаковым. Через 2 мин концентрация ионов кальция, изменившаяся в цитоплазме этих же тромбоцитов, уменьшалась по сравнению с максимальным значением до $68,8 \pm 35,8$ нмоль/л и $120,7 \pm 39,9$ нмоль/л соответственно, свидетельствуя о том, что рост снижения уровня мобилизованного кальция в цитоплазме, за счет его удаления транспортными системами плазматической мембраны, была значительно выше в группе женщин с ГСД по сравнению с контрольной группой.

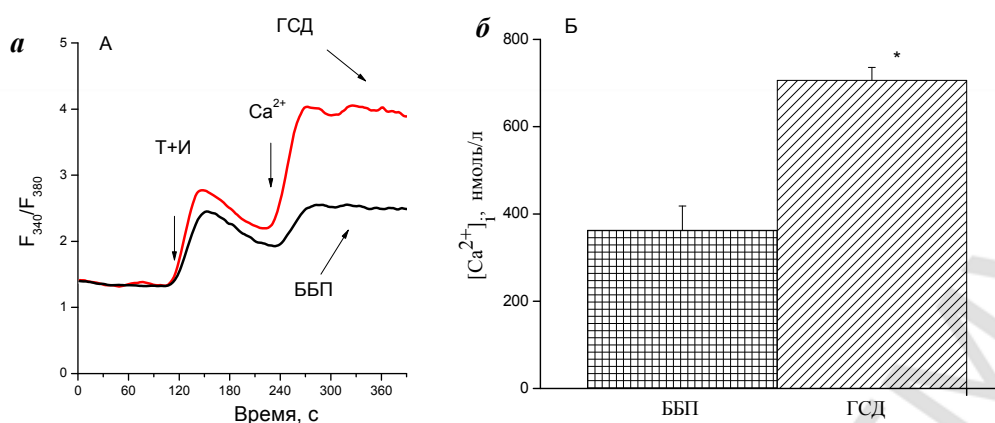


Рис. 4.6. Кинетика изменения флуоресценции кальциевого зонда фура-2АМ в тромбоцитах, суспендированных в буфере, содержащем 200 мкМ ЭГТА:
a — при действии 1 мкмоль/л тапсигаргина и 50 нмоль/л иономицина и последующем добавлении 2 мМ CaCl₂; *b* — максимальная амплитуда роста концентрации свободных ионов Ca²⁺ в цитоплазме тромбоцитов при добавлении 2 ммоль/л CaCl₂ через 2 мин, после внесения тапсигаргина и иономицина; * *p* < 0,05

Полученные данные позволяют предположить, что в тромбоцитах беременных женщин с ГСД нарушены процессы, регулирующие скорость экстррузии ионов Ca²⁺ во внеклеточную среду. При добавлении 1 мМ/л CaCl₂ во внешнюю среду после действия иономицина имел место депозависимый вход ионов Ca²⁺ в цитоплазму тромбоцитов, при этом рост концентрации ионов Ca²⁺ был значительно выше в тромбоцитах беременных женщин с ГСД по сравнению с женщинами группы сравнения. Связывая эти результаты с агрегационными данными, можно сделать вывод о том, что увеличение уровня цитоплазматического кальция при депозависимом входе ионов Ca²⁺ в цитоплазму из внешней среды является причиной развития второй волны агрегации тромбоцитов у женщин с ГСД, следовательно, их повышенной агрегационной активности. Анализ литературных данных показывает, что изменение скорости экстррузии ионов Ca²⁺ во внеклеточную среду имело место в тромбоцитах пациенток с СД 2 типа. Было высказано предположение, что это нарушение связано с уменьшением экспрессии Са-АТФазы в плазматической мембране тромбоцитов. Для пациенток с СД 2 типа также показано изменение входа ионов Ca²⁺ из внешней среды и увеличение активности тирозинкиназы — pp60^{src} — белка, который регулирует активность депозависимого входа ионов Ca²⁺ в различных типах клеток. Следовательно, изменение внутриклеточных процессов, таких как экстррузия ионов Ca²⁺ во внеклеточную среду и депозависимый вход ионов Ca²⁺ в цитоплазму из внешней среды, является характерным для тромбоцитов беременных женщин с ГСД и тромбоцитов пациенток с СД 2 типа. В проведенном нами исследовании была определена амплитуда роста концентрации свободных ионов Ca²⁺ в цитоплазме тромбоцитов (рис. 4.7).

В целом результаты настоящей работы свидетельствуют об изменении процессов регулирования Ca²⁺-гомеостаза в тромбоцитах беременных женщин с ГСД, которое может быть связано с развитием повышенной агрегационной реактивностью тромбоцитов при данном нарушении углеводного обмена.

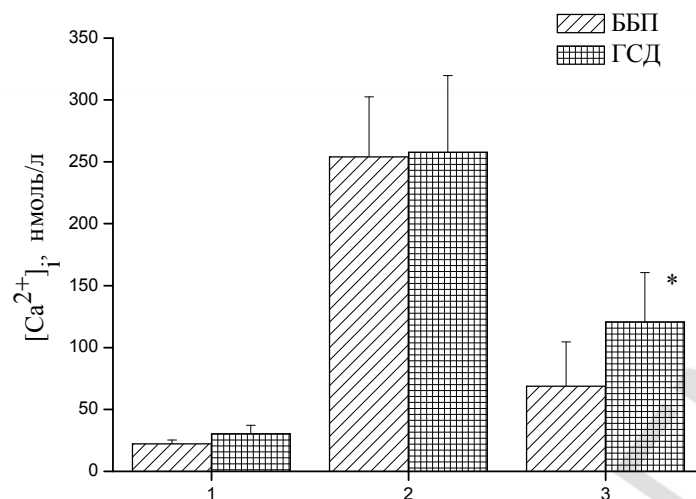


Рис. 4.7. Максимальная амплитуда роста концентрации свободных ионов Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов, пендированных в 200 мкмоль/л ЭГТА-содержащем буфере: 1 — базальный уровень; 2 — при действии 50 нмоль/л иономицина в присутствии 1 мкмоль/л тапсигаргина снижение максимальной амплитуды через 2 мин; * $p < 0,05$

4.3.6.3. Нарушения обмена липидов

Данный вид нарушений является одним из наиболее интенсивно изучаемых при СД, и числе ГСД. Известно достоверное повышение концентр сывороточного ОХС и ТГ при беременности.

Ученые исследовали различные параметры спектра липидов при в разные сроки гестации и получили ряд фактов свидетельствующих о нарушениях их об (табл. 4.28).

Таблиц
Характеристика спектра липидов у беременных с гестационным сахарным диабетом по данным разных авторов

Авторы	гестационный диабет	Характеристика уровня			Окисленные
		Х	Х	Х	
B. Meyer et al., 1					
S. C. Couch et al	37				
Z. O. Ersanli et al					
F. de Arcos et al.	26				
V. Wijendran et al					
M. Kinalski et al	III				
S. Kharb, 2000 [2]	III				
P. Bodzek et al.,	II				

Окончание табл

Авторы	гестационный диабет	Характеристика уровня			Окисленные
		Х	Х	Х	
M. Kinalski et al					
J. F. Bower et al.					
D. Santra et al., 2					

Исследователи считают, что развитие ГСД во время беременности индуцирует состояние дислипидемии с повышением концентрации ТГ, характерное для МС.

В исследовании беременных женщин случай-контроль в зависимости от липидного спектра и толерантности к глюкозе (1-я группа — нормолипидемия и отсутствие ГСД, 2-я группа — нормолипидемия и ГСД, 3-я группа — гиперлипидемия и отсутствие ГСД, 4-я группа — гиперлипидемия и ГСД) не было выявлено статистически значимых различий в группах с нормолипидемией. В группе с гиперлипидемией и ГСД было выявлено снижение уровня ХС ЛПОНП по сравнению с группой без ГСД. Сделан вывод, что нарушение толерантности к глюкозе ассоциируется только со снижением ХС ЛПОНП [265].

Отмечены нарушения обмена ЖК. В исследовании В. Меуер и соавт. (1996) показано, что у беременных с ГСД при нормальном уровне ТГ и ОХС отмечалось достоверное повышение СЖК [262]. СЖК могут быть причиной ИР и оказывать токсический эффект на функцию бета-клеток. При ГСД выявлено снижение концентрации длинноцепочечных полиненасыщенных ЖК [268]. J. F. Wower и соавт. (2001) показано, что у беременных женщин европейского происхождения на фоне ГСД отмечаются более слабые отклонения уровня липидов и субпопуляций липопротеидов по сравнению с афроамериканками [271].

По нашим данным, у беременных с ГСД отмечаются изменения спектра липидов (увеличение уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП), которые нарастают по мере развития беременности (табл. 4.29).

Таблица 4.29

Характеристика спектра липидов у обследованных беременных с гестационным сахарным диабетом

Показатель, ммоль/л	95						
ОХС _I	4,8						
ОХС _{II}	5,3						
ОХС _{III}	5,4						
ТГ _I	1,7						
ТГ _{II}	1,9						
ТГ _{III}	2,0						
ХС ЛПВП _I	1,2						
ХС ЛПВП _{II}	1,1						
ХС ЛПВП _{III}	1,0						
ХС ЛПНП _I	2,7						
ХС ЛПНП _{II}	3,0						
ХС ЛПНП _{III}	3,0						

Примечание: I, II, III — в 1-м, 2-м, 3-м триместре гестации

Данные в отношении перекисного окисления липидов противоречивы: имеются доказательства как наличия оксидативного стресса, так и отсутствия. По мнению L. Mazzanti и соавт. (2004), модификация продукции NO и пероксинитрита приводит к повышению в тромбоцитах индикаторов оксидативного стресса [230]. При исследовании концентрации продуктов пероксидации липидов и активности антиоксидантной системы у беременных с ГСД выявлено повышение содержания малонового диальдегида (МДА) и глутатиона, а также снижение активности супероксиддисмутазы, что может свидетельствовать о снижении антиоксидантной защиты и об оксидативном стрессе [265, 268, 270, 273].

На фоне преэклампсии у беременных с ГСД выявлено повышение содержания МД, снижение — витамина Е, что дало основание предположить оксидативного стресса в патогенезе преэклампсии [268].

В эксперименте показан тератогенный эффект свободных радикалов при СД [274]. Исследования показали также стимулирующее влияние куркумина на продукцию свободных радикалов у беременных с ГСД [275]. Имеется точка зрения, что патологический дисморфогенез у беременных с СД связан с оксидативным стрессом, что получило подтверждение в эксперименте [276].

4.3.6.4. Фетоплацентарная недостаточность

Сообщается, что при ГСД происходит экспрессия маркеров и медиаторов воспаления: интерлейкинов, лептина, TNF- α , что вызывает структурную реорганизацию плаценты [277]. В эксперименте, проведенном N. Martinez и соавт. (2008), показана роль рецепторов PPAR- α в регуляции фетоплацентарного обмена липидов [278].

Мониторинг плода с учетом особенностей изменения ультраструктуры плацентарного барьера, поскольку уменьшается толщина синцитиоэндотелиальных мембран, отмечается патологическое залегание фетальных капилляров в резорбционных ворсинах хориона, отсутствие перитрофилярной синцитии, которая характерна для других типов диабета, что обусловлено с поздним развитием ГСД (второй и третий триместры); выявляет несоответствие ультраструктуры плацентарного барьера фактическому сроку беременности: вначале замедленный тип созревания плаценты, затем — преждевременное старение. Выявление при УЗИ до 38–39 недель беременности III степени зрелости плаценты свидетельствует о преждевременном ее старении и является признаком развития плацентарной недостаточности [3, 24, 279].

Таким образом, анализ литературных данных и результатов собственных исследований показал, что основными механизмами развития ГСД являются ИР и дисфункция бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Поскольку ИР приводит к проявлению скрытых дефектов бета-клеток и декомпенсации водного и липидного обменов, это усугубляет дальнейшую деструкцию бета-клеток за счет повышения глюкозотоксичности и липотоксичности. Немаловажная роль в нарушении углеводного обмена во время беременности отводится другим механизмам — дисфункции жировой ткани, характеризующейся дисрегуляцией продукции и (или) секреции адипокинов, хроническим очагам инфекции с развитием системного воспалительного ответа, генетическим и другими факторами.

4.4. Диагностика нарушений углеводного обмена во время беременности

В настоящее время отсутствует общепринятый унифицированный подход к диагностике ГСД.

Основные актуальные аспекты данной проблемы:

- факторы риска и предикторы ГСД;
- диагностические критерии ГСД;
- скрининг ГСД: сплошной или селективный;
- «стоимость–эффективность» скрининговых стратегий ГСД;
- методики проведения ПТТГ у женщин во время беременности.

Практические подходы регламентируются различными организациями по изучению проблемы ГСД (WHO, ADA, EASD, ADIPS), которые предлагают отличающиеся диагностические критерии и варианты скрининга ГСД. В мировой практике наиболее часто используются рекомендации ВОЗ и АДА, которые также имеют некоторые различия между собой. Ряд исследований посвящен сравнительной оценке диагностических критериев ГСД [4–9, 18, 29, 59], в том числе и для диагностики диабета беременных в разные сроки гестации [60, 280–281].

Существуют 2 принципиальные стратегии выявления нарушений углеводного обмена во время беременности: тотальный скрининг и скрининг на основе учета факторов риска. Методики скрининга варьируют не только в разных странах, но и внутри некоторых стран, что обусловлено и отсутствием конечных точек, не зависящих от внешних факторов, которые позволяют принимать необходимое решение.

4.4.1. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Необходимо уделять большое внимание изучению факторов риска ГСД в связи с глобальной практической значимостью, поскольку учет факторов риска лежит в основе стратегии скрининга. Большие когортные и популяционные исследования в разных странах позволили выявить ряд клинико-анамнестических признаков, позволяющих выделить группу высокого риска развития ГСД. Наиболее значимые из факторов риска учитываются в национальных и международных скрининговых стратегиях для проведения селективного скрининга ГСД [7, 10, 13, 22]. Неоспоримым фактом является то, что оценка степени риска развития ГСД должна выполняться в период планирования беременности либо при постановке на учет — с целью пролонгирования гестации [5, 9, 10].

Наибольший интерес представляют корригируемые в течение беременности факторы риска, а также факторы, устранение которых имеет значение у женщин фертильного возраста, а также у детей и подростков. Ниже приводится перечень корригируемых факторов риска, предлагаемых различными авторами (табл. 4.30).

Корригируемыми факторами риска являются: масса тела, артериальная гипертензия, уровень физической активности, особенности питания, курение. Наибольшее число исследователей указывают на ожирение, обращая внимание на различные аспекты проблемы: прегестационное и центральное ожирение, прибавку массы тела во время беременности, а также нарастание массы в детстве. По данным L. Volpe и соавт. (1997), ИМТ женщины до беременности оказался важным фактором риска развития ГСД [297]. Наряду с ожирением определены традиционные факторы: низкая физическая активность и высококалорийная диета [289, 291–292, 294].

Таблица 4.30

Корригируемые факторы риска гестационного сахарного диабета по данным разных авторов

Фактор риска	Степень риска	Литературный источник
Ожирение	Прямая корреляция OR = 2,3 (95 % CI 1,6–3,3)	J. M. Baeten et al., 2001 (ИМТ > 27 кг/м ²) [282]
	OR = 2,83 (95 % CI 1,88–4,25) Увеличена	P. Sunsaneevithayakul et al.; 2003 [2] G. S. Etchegoyen et al., 2001 [284]

Прегестационное ожирение	ИМТ 25–29,9: RR = 2,13 (95 % CI 1,1–3,8) ИМТ ≥ 30: RR = 2,90 (95 % CI 2,15–3,95)	C. Campoy et al., 2008 [285] C.G. Solomon et al., 1997 [286]
Центральное ожирение	Высокая	L. Branchtein et al., 1997 [287]
Прибавка массы тела во время беременности	Повышена Увеличена	B. R. Vohr et al., 1995 [288] H. X. Yang et al., 2005 [289]
Масса тела менее 49 кг или более	Повышена	M. J. McMahon et al., 1998 [290]
Исходная масса тела до беременности	Увеличена Повышена	M. J. McMahon et al., 1998 [290] H. X. Yang et al., 2005 [289]
Нарастание массы тела в раннем детстве	Повышена	C. G. Solomon et al., 1997 [286]
Артериальная гипертензия	RR = 2,03 (95 % CI 1,19–3,44) OR = 1,8 (95 % CI 1,4–2,4) OR = 1,44 (95 % CI 1,02–2,03)	M. J. McMahon et al., 1998 [290] W. Ricart et al., 2005 [46]
Уровень физической активности	Повышена при низкой физической активности	M. W. Carpenter, 2000 [291] D. Koh et al., 2008 [292]
Употребление жиров	Повышена	J. I. Brown et al., 1997 [293] T. M. Saldana et al., 2004 [294]
Насыщенные жиры в рационе	OR = 2,00 (95 % CI 1,2–3,2)	S. Bo et al., 2001 [295]
Употребление большого количества овощей и фруктов	Не установлено	H. X. Yang et al., 2005 [289] J. I. Brown et al., 1997 [293]
Курение, в том числе во время беременности	RR = 1,43 (95 % CI 1,14–1,80)	C. G. Solomon et al., 1997 [286] E. M. Wendland et al., 2008 [296]

Ряд исследователей выделяют некорректируемые факторы развития ГСД (табл. 4.31).

В распространенности ГСД замечены различия по этническим группам. Так, немецкие исследователи N. M. Weijers Rob и соавт. (2002) показали, что факторами риска развития ГСД многоэтнической когорте являются возраст, ИМТ и этническая (неевропейская) принадлежность [298].

Таблиц

Некорректируемые факторы риска развития гестационного сахарного диабета по данным разных авторов

Фактор риска	Степень риска	Литературный источник
Этническая принадлежность	Связана Установлена OR = 2,5 (95 % CI 2,0–3,2)	D. Dana et al., 2000 [76] N. M. Weijers Rob et al., 2002 [298] W. Ricart et al., 2005 [46]
Неевропейская принадлежность	Возрастает Толерантность к глюкозе не связана	N. M. Weijers Rob et al., 2002 [298] C. G. Solomon et al., год 1997 [286]
Возраст	Значимая Обратная связь (p < 0,001) OR = 2,41 (95 % CI 1,72–3,39) OR = 1,9 (95 % CI 1,3–2,7)	P. Sunsaneevithayakul et al., 2003 (> 30 лет) [285] W. Ricart et al., 2005 [46] M. L. McMahon et al., 1998 (> 35 лет) [290] H. X. Yang et al., 2005 [289]
Низкий рост, особенно женщин с избыточной массой тела	OR = 1,06 (p = 0,005)	L. Branchtein et al., 1997 [287]

Отягощенный по СД семейный анамнез	Связан OR = 1,86 (95 % CI 1,38–2,51) OR = 7,1 (95 % CI 5,6–8,9) RR = 1,48 (95 % CI 1,03–2,14)	C. F. Verge et al., 1996 [299] P. Sunsaneevithayakul et al., 2003 [285] C. G. Solomon et al., 1997 [286]
Семейный анамнез по ГСД	OR = 1,86 (95 % CI 1,38–2,51) OR = 1,76	H. X. Yang et al., 2005 [289] P. Sunsaneevithayakul et al., 2003 [285] K. Cypryk et al., 2008 [300]
Гипотрофия плода в анамнезе	RR = 1,37 (95 % CI 1,24–1,65)	M. L. McMahon et al., 1998 [290]
Крупный плод в анамнезе	RR = 1,51 (95 % CI 1,18–1,93) OR = 3,66 (95 % CI 1,30–10,32) OR = 2,75	M. L. McMahon et al., 1998 [290] D. Shan et al., 2003 [301] W. Ricart et al., 2005 [46]
Внутриутробная гибель плода этиологии в анамнезе	OR = 4,30 (95 % CI 2,04–9,04) OR = 4,61 (95 % CI 0,77–27,48)	P. Sunsaneevithayakul et al., 2003 [285] D. Shan et al., 2003 [301]
Мертворождение в анамнезе	RR = 1,80 (95 % CI 1,08–3,01)	H. X. Yang et al., 2005 [289]
Нерегулярный менструальный цикл	RR = 1,41 (95 % CI 1,18–1,68)	H. X. Yang et al., 2005 [289]
Предшествующие спонтанные прерывания беременности	RR = 1,80 (95 % CI 1,08–3,01) Связаны	M. L. McMahon et al., 1998 [290] K. Cypryk et al., 2008 [300]

Большинство исследователей выявляли несколько факторов риска ГСД. Так, в когортном исследовании (Таиланд, 2000, n = 9 325) идентифицированы достоверные факторы риска: семейный анамнез по ГСД (OR = 1,86; 95 % CI 1,38–2,51), возраст старше 30 лет (OR = 2,41; 95 % CI 1,72–3,39), ожирение (OR = 2,83, 95 % CI 1,88–4,25), наличие в анамнезе внутриутробной гибели плода неясной этиологии у женщин с ГСД (OR = 4,30; 95 % CI 2,04–9,04) [284]. В исследовании случай-контроль (Австралия, 1995–2005, n = 956 738) установлена значимость возраста свыше 25 лет, ИМТ более 27 кг/м², расовой принадлежности, семейного анамнеза по СД [302].

В исследовании Н. В. Трусовой и соавт. (1998) при анализе факторов риска не выявлено специфических для ГСД, но с помощью специальной программы были рассчитаны прогностически значимые сочетания факторов риска (коэффициент К). Коэффициент имел наибольшее значение при сочетании следующих факторов: уровень гликемии натощак с ранним выкидышем в анамнезе (К-78); возраст с глюкозурией (К-65); гипергликемия натощак с поздним выкидышем (К-52) [303].

Расходятся мнения исследователей о верификации ГСД на основании факторов риска — от 30 % [304] до 50–70 % от числа всех женщин с ГСД [5, 13, 19, 32, 285, 307]. Исследователи рекомендуют акушерам-гинекологам, эндокринологам, терапевтам при работе с беременными женщинами на основании ряда признаков выявлять факторы риска и оценивать степень риска развития ГСД [7, 19, 306–308].

Большинство авторов выделяют высокий, умеренный и низкий риск развития ГСД [5, 10, 22, 33, 43]. Приводим классификационную систему, предложенную И. И. Дедовым и М. В. Шестаковой (2003). Классификация представляется достаточно убедительной, однако требует некоторого дополнения в отношении коррекции некоторых факторов риска (табл. 4.32) [28].

Таблица 4.32

**Факторы риска развития гестационного сахарного диабета
(И. И. Дедов, М. В. Шестакова, 2003)**

Параметр	Степень риска		
Избыток массы тела (более 20 % от идеала)			
СД 2 типа у близких родственников			
ГСД в анамнезе			
Нарушенная толерантность к глюкозе			
Глюкозурия			
Гидрамнион и крупный плод в анамнезе			
Рождение ребенка массой более 4000 г и мертворожденные в анамнезе			
Быстрая прибавка массы тела во время беременности			
Возраст женщины старше 30 лет			

В исследовании В. Меуер (1996) акцентирует внимание на значение раннего (до 24 недель беременности) скрининга ГСД у женщин старше 30 лет с факторами риска [262].

На основании рекомендаций ВОЗ (1999) и АДА (2000), а также собственного опыта работы с беременными женщинами мы разработали и обобщили следующие факторы риска развития ГСД [4, 5, 8–9, 32, 53, 285, 306]:

- возраст старше 30 лет;
- ИМТ более 25 кг/м² в молодом возрасте;
- СД у родственников I степени родства;
- ГСД в анамнезе;
- глюкозурия во время предыдущей или настоящей беременности;
- макросомия плода во время настоящей беременности или в анамнезе;
- рождение детей с массой тела более 4000 г;
- мертворождение в анамнезе;
- многоводие во время настоящей беременности или в анамнезе;
- рождение детей с врожденными пороками развития в анамнезе;
- ранняя неонатальная смерть в анамнезе;
- родовой травматизм с сопутствующими неврологическими расстройствами в неонатальный период в анамнезе;
- патологическая прибавка массы тела по триместрам или за время беременности;
- принадлежность к этнической группе высокого риска (испанки, азиатки, афроамериканки, индианки);
- невынашивание беременности (2 и более самопроизвольных абортов в первом или втором триместре беременности) в анамнезе;
- искусственные аборты в анамнезе;
- ранний или поздний гестоз в анамнезе.

В проведенном нами исследовании проанализированы прегестационные факторы риска развития ГСД у беременных женщин, которые представлены в табл. 4.33.

Таблица 4.33

Традиционные прегестационные факторы риска развития гестационного сахарного диабета

Фактор риска	Число женщин с факто			
	95			
<i>Возрастные и антропометрические</i>				
Возраст ≥ 30 лет				24,4
Возраст ≤ 25 лет, если ИМТ ≥ 25 кг/м ²				17,6
Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥ 27 кг/м ²)				55,7
<i>Наследственный анамнез</i>				
Сахарный диабет у матери				13,8
Сахарный диабет у отца				11,5
Сахарный диабет у бабушки				25,7
Сахарный диабет у дедушки				11,3
<i>Анамнез (эндокринологический, акушерский)</i>				
ГСД в анамнезе				48,4
Искусственные аборты в анамнезе				53,9
Невынашивание (2 и более самопроизвольных аборта в I триместре беременности)				23,1
Невынашивание (2 и более прерывания беременности во II триместре беременности)				8,44
Преждевременные роды в анамнезе				1,6
Гестоз в анамнезе (всего), в т. ч.				42,6
– ранний гестоз				2,0
– поздний гестоз				38,3
Рождение детей с врожденными пороками развития в анамнезе				3,05
Макросомия плода в анамнезе				15,2

Окончание табл. 4.33

Фактор риска	Число женщин с факто			
	95			
Родовой травматизм с сопутствующими неврологическими в неонатальный период в анамнезе				10,0
Мертворождение в анамнезе				2,7
Ранняя неонатальная смерть в анамнезе				-0,4

Полученные нами данные позволили определить наиболее характерные предикторы ГСД, которыми оказались традиционные для ГСД избыточная масса тела и возраст старше 30 лет, нарушение углеводного обмена во время предыдущих беременностей, а также осложненный акушерский анамнез: искусственное прерывание беременности, гестозы и макросомия.

Проанализированы антропометрические и возрастные параметры обследованных женщин с ГСД (табл. 4.34).

Таблица 4.34

Прегавидарные антрометрические и возрастные показатели

Пока	95							
Возраст, лет	26,7							

Масса тела, кг		71,24						
Рост, см		164,60						
ИМТ, кг/м ²		26,14						

Возраст беременных женщин с ГСД во время настоящей беременности составил 27,56 года (95 % CI 26,71–27,69), в группе сравнения 1, куда вошли беременные женщины нарушения углеводного обмена — 25,31 ± 5,27 года (95 % CI 24,26–26,35), различия среднего возраста между группами были статистически не значимыми (95 % CI разницы — 21,23–27,07 года, $t = 0,813$). Между тем сопоставление групп беременных по возрастной структуре выявило большее число женщин в возрасте 31–35 лет ($\chi^2 = 3,766$, $P = 0,052$). Распределение женщин по возрасту представлено в табл. 4.35.

Таблиц

Возрастной состав обследованных женщин

Возраст	Беременные женщины			
	ГСД (n = 536)		Группа сравнения 1 (n = 536)	
	n	%	n	%
До 18 лет	1	2,0	6	6,0
19–20 лет	5	9,3	11	15,0
21–25 лет	16	31,0	31	34,0
26–30 лет	16	31,0	31	30,0
31–35 лет	9	17,0	9	9,0
36–40 лет	4	7,4	5	5,0
Старше 40 лет	7	13,0	11	10,0

Основное количество женщин обеих групп было в возрасте от 21 до 30 лет (62,5 и 64,0 % соответственно). Одна женщина с ГСД (0,19 %) родила в 16 лет доношенного живого новорожденного; 3 женщины (0,56 %) были в возрасте 17 лет; 7 женщин (1,31 %) — в возрасте 18 лет. У 21 женщины в 19 лет диагностировано нарушение углеводного обмена во время гестации. Наибольшее количество — 36 (6,72 %) женщин — были беременны в 22 года, у 1 (0,19 %) пациентки 3-я беременность установлена в 43 года, две из них закончились родами (масса детей 3900 и 3350 г соответственно).

При анализе антропометрических данных до беременности избыточная масса тела выявлена у 199 (37,13 %; 95 % CI 33,01–41,25) пациенток с ГСД, ожирение различной степени выраженности — у 122 (22,76 %; 95 % CI 19,26–26,26) женщин, то есть 321 (59,89 %) из 536 женщин имели вес выше нормальных величин (табл. 4.36).

Таблиц

Характеристика массы тела беременных с гестационным сахарным диабетом

Характеристика массы	ИМТ, кг/м ²	Число беременных (n = 536)	
		абс	%
Нормальная	18,5–24,9	214	40,0
Избыточная	25,0–29,9	199	37,0
Ожирение I степени	30,0–34,9	86	16,0
Ожирение II степени	35,0–39,9	28	5,2
Ожирение III степени	Более 40,0	8	1,5

Анализ распределения подкожно-жировой клетчатки показал, что у большинства пациенток (у 195 из 321; 60,75 %) имел место андронидный тип, что могло способствовать прогрессу

ванию инсулинорезистентности при гестации, и у 126 (39,25 %) — гиноидный. Эта же закономерность прослеживалась в зависимости от степени нарушения жирового обмена. Обращает на себя внимание, что при избыточной массе тела распределение подкожно-жировой клетчатки по андроидному типу отмечалась даже чаще — у 163 (81,9 %) из 199 женщин, в то время как при ожирении только у 34 (49,2 %) из 122 пациенток, что диктует необходимость обращать внимание на небольшие отклонения массы тела.

При анализе структуры тяжести ожирения оказалось, что I степень была у 86 (70,49 %) из 122 пациенток, из них распределение подкожно-жировой клетчатки у 30 (34,88 %) — по андроидному и 56 (65,12 %) — по гиноидному типу. Ожирение II степени установлено у 28 (22,95 %) женщин, преобладало распределение подкожно-жировой клетчатки по гиноидному типу, что составило 85,7 % (n = 24). Ожирение III степени имели у 8 (6,56 %) женщин, диагностировано распределение подкожно-жировой клетчатки только по андроидному типу. Таким образом, при оценке типов распределения подкожно-жировой клетчатки отмечалось дальнейшее увеличение доли лиц с гиноидным ожирением по мере нарастания степени ожирения. Этот факт заслуживает внимание в контексте понимания нарушений углеводного обмена во время беременности с позиции метаболического синдрома, в центре которого обсуждается андроидное ожирение.

В группе сравнения 1 из 100 беременных масса тела была повышена только у 17 (17,0 %) человек, из них 14 (82,35 %) имели избыточную массу тела, 3 (17,65 %) — ожирение I степени. У половины женщин с избыточной массой тела распределение подкожно-жировой клетчатки было по андроидному типу, у остальных — по гиноидному. Сравнительный риск ГСД при повышенной массе тела составляет 3,52: при избыточной массе тела — 2,65 и возрастает при ожирении до 7,59. Заслуживает внимание тот факт, что возраст младше 25 лет, но ИМТ более 25 кг/м², имели 100 (18,66 %) женщин с ГСД и 10 (10,0 %) в группе сравнения 1 (RR = 1,87).

При анализе семейного анамнеза установлено, что СД в обеих группах чаще отмечался у родственников по женской линии, чем по мужской: у женщин с ГСД 218 (29,07 %; n = 750) бабушек и 91 (16,98 %; n = 536) мать имели нарушение углеводного обмена, в группе сравнения — у 9 (7,26 %) бабушек и 2 (2,04 %) матерей. Стоит обратить внимание, что риск развития ГСД не только при наличии нарушений углеводного обмена у родственников I степени родства (16,14 % против 1,64 % в группе сравнения — RR = 9,84), но и II (21,82 % против 7,65 %, RR = 3,6) — преимущественно за счет лиц женского пола.

Отягощенный акушерский анамнез как фактор риска ГСД в нашем исследовании включал сведения об искусственном прерывании беременности (58,02 %; в группе сравнения — 35,0 %; RR = 1,66), гестоза второй половины беременности (44,20 %; в группе сравнения — 36,0 %; RR = 1,23), рождении детей с избыточной массой (19,93 %; в группе сравнения — 6,67 %; RR = 2,99), родовой травматизм (14,13 %; в группе сравнения отсутствовал), рождении детей с врожденными пороками развития (5,79 %; в группе сравнения отсутствовали), мертворождение (5,44 %; в группе сравнения — 3,13 %; RR = 1,74). Между тем не отмечено значимости факта досрочных родов в анамнезе (3,99 %; в группе сравнения — 6,45 %; RR = 0,62).

Из общего числа 587 имевших место в анамнезе беременностей (47,02 %) закончились рождением 261 (94,57 %) живого новорожденного и 15 мертворожденных. Из живых детей 195 (74,71 %) имели при рождении нормальную массу тела, 55 (21,07 %) — избыточную (более 4000 г), 11 (4,25 %) — низкую, то есть менее 2500 г (рис. 4.8).

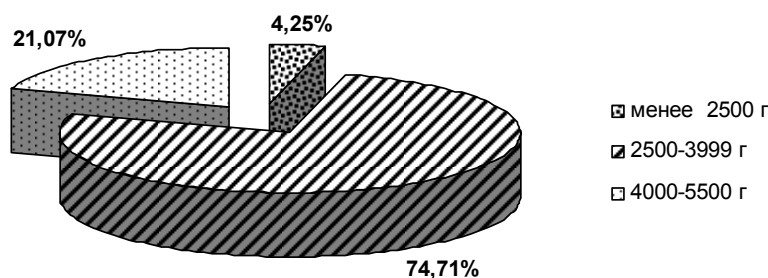


Рис. 4.8. Структура младенцев по массе тела, рожденных в анамнезе женщинами с гестационным сахарным диабетом

Таким образом, у обследованных нами женщин каждый пятый новорожденный имеет избыточную массу тела и лишь 4,25 % рождены маловесными. Сопоставление полученных данных с соответствующими параметрами группы сравнения 1 показало, что RR ГСД при наличии в анамнезе макросомии составляет 2,99 и дефицита массы у новорожденных — 0,58.

Перинатальные потери в анамнезе у женщин с настоящим ГСД составили 15 (5,44 %) от общего количества родов ($n = 276$), из них антенатально погибло 14 (5,07 %) и интраутеринно — 1. Среди всех новорожденных пост-натально в ранний неонатальный период погиб 1 (0,36 %) ребенок, а в поздний неонатальный период — 1 (3,13 %) в группе сравнения из 32 новорожденных. Таким образом, сравнительный риск при наличии в анамнезе мертворождений составляет 1,74.

В работе К. Сургук и соавт. (2008) проведена оценка факторов риска развития ГСД. В группу исследования входило 510 женщин с ГСД, установленным по критериям ВОЗ, группу контроля составили 1160 беременных женщин без нарушения водного обмена. Проведен мультифакторный анализ и выявлен доверительный интервал для каждого фактора риска. Пациентки с ГСД были значительно старше женщин группы контроля (30,1 vs. 27,2 лет; $p < 0,0001$), имели: избыточную массу тела до беременности (ИМТ 25,2 vs. 21,6 $p < 0,0001$), отягощенный по СД анамнез (40,0 vs. 25,7 %; $p < 0,01$), частые случаи неблагоприятных перинатальных исходов (21,4 vs. 13,7 %; $p < 0,01$). Мультианализ выявил следующие факторы риска развития ГСД: ИМТ более 25 кг/м² (OR = 4,14), макросомию плода в анамнезе (OR = 2,72), третью и последующие беременности (OR = 1,8), отягощенную по СД наследственность (OR = 1,76), возраст старше 25 лет (OR = 1,34). Авторы не нашли унифицированного фактора, который мог бы использоваться в повседневной практике для определения высокого риска развития ГСД [300].

Проведенное нами исследование включало также оценку особенностей течения гестационного периода у обследованного контингента женщин с установленным диагнозом ГСД (табл. 4.37).

Таблиц

Традиционные гестационные факторы риска развития гестационного сахарного диабета

Фактор риска	Число женщин с фактор		
			95
<i>Течение настоящей беременности</i>			
Патологическая прибавка массы тела в I триместре			30,9
Патологическая прибавка массы тела во II триместре			26,8
Патологическая прибавка массы тела в III триместре			25,8
Патологическая прибавка массы тела за беременность			55,2
Макросомия плода (по данным УЗИ)			15,9
макросомия (по УЗИ во II триместре)			24,9
макросомия (по УЗИ в III триместре)			13,4
Многоводие (по данным УЗИ)			19,8
многоводие (по УЗИ во II триместре)			2,3
многоводие (по УЗИ в III триместре)			16,0
Глюкозурия в I триместре			10,3
Глюкозурия во II триместре			41,0
Глюкозурия в III триместре			42,8

У 59,3 % (в группе сравнения 1 — 23,0 %; RR = 2,58) женщин с ГСД зарегистрирована значительная прибавка массы тела в течение гестации. В I триместре патологическая прибавка веса установлена у 35,1 % (в группе сравнения 1 — 2,0 %; RR = 17,54) беременных, причем 29 (15,4 %) за две недели прибавили более 3000 г. Во II триместре патологическая прибавка отмечена в 30,78 % (в группе сравнения 1 — в 10,0 %; RR = 3,08), в том числе у 74 (44,85 %) более 4000 г. В III триместре увеличение массы тела выше физиологической диагностировано у 29,78 % (в группе сравнения 1 — 11,0 %; RR = 2,71) пациенток, из них у 47 (29,56 %) более 4000 г. Данная ситуация может быть объяснена гиперинсулинизмом за счет нерационального питания и прогрессирующей инсулинорезистентности.

В работе L. Branchtein и соавт. (1997) представлены данные, свидетельствующие о значимости не только прибавки массы тела во время гестации, но и типа распределения подкожной жировой клетчатки. Согласно данному исследованию центральное ожирение у женщин в сроке 21–28 недель может рассматриваться в качестве предиктора ГСД. Установлено, что соотношение окружности талии к окружности бедер и окружность талии независимо ассоциируются с повышением постпрандиальной (через 2 часа после нагрузки) гликемии [287]. Показано, что гипергликемия в предыдущей беременности является фактором риска развития ГСД при текущей гестации [309].

Во время беременности необходимо акцентировать внимание на наличие глюкозурии, которая обусловлена изменением почечного порога прохождения глюкозы при гестации. В нашей работе уже в I триместре гестации у 13,3 % (в группе сравнения 1 — 3,0 %; RR = 4,42) женщин зарегистрирована глюкозурия, которая стала поводом для более углубленного обследования женщин на предмет уточнения состояния инсулярного аппарата. В дальнейшем, несмотря на адекватное ведение данных пациенток, глюкозурия сохранялась во II и III триместрах гестации и дополнительно появилась еще у 9 (69,2 %) женщин в группе сравнения 1.

Макросомия как одно из осложнений со стороны плода/новорожденного диагностирована у 102 (18,96 %; в группе сравнения 1 — 4,08 %; RR = 4,65) плодов, из них по данным УЗИ у 15

(2,8 %; в группе сравнения 1 не установлено) уже во II триместре, что, возможно, указывало на наличие некомпенсированной гипергликемии в данный срок гестации.

Многоводие как наиболее часто встречающихся осложнений течения беременности женщин с ГСД выявлено у 125 (23,41 %; в группе сравнения 1 — 5,0 %; RR = 4,68), в том числе во II триместре гестации — у 21 (3,92 %; в группе сравнения отмечено), в III — у 104 (83,2 %; в группе сравнения 1 — 5,0 %; RR = 16,64) женщин. Следует отметить, что наряду с многоводием при ГСД диагностировано и маловодие — у 7 (1,3 %; в группе сравнения 1 не установлено) беременных и сопровождалось гипоксией плода.

Таким образом, кластеры ГСД многолики. Они включают как антропометрические и растные (биологические) параметры женщины, так и данные акушерского и эндокринологического анамнеза, а также особенности течения беременности.

В настоящее время значительное внимание уделяется своевременности выявления ГСД, что возможно на основании учета факторов риска. Установлено, что женщины с ГСД, выявленным в ранние сроки беременности, представляют группу повышенного риска осложнений беременности по сравнению с женщинами

у которых в ранние сроки уровень гликемии был в пределах нормальных референтных значений [309]. В исследовании В. Меуер и соавт. (1996) указывается на значение раннего (до 20 недель беременности) скрининга ГСД у женщин старше 30 лет с наличием факторов риска [26].

Диагноз ГСД выставлялся с учетом факторов риска развития нарушений углеводного обмена во время беременности на основании уровня гликемии. В табл. 4.38 указаны сроки беременности, при которых было верифицировано нарушение водного обмена во время беременности.

Таблица

Срок установления диагноза гестационного сахарного диабета

Статистический показатель	Значение
Количество беременных	536
Среднее (X), недели	26,40
95 % доверительный интервал (95 % CI) для среднего, недели	25,72–27,08
Медиана (Me), недели	28
Минимальный срок (Min), недели	4
Максимальный срок (Max), недели	38
25-й квартиль (P25), недели	24
75-й квартиль (P75), недели	32
Среднеквадратичное отклонение (σ), недели	7,94
Ошибка среднего (s_x)	0,34

Диагноз ГСД верифицирован в I триместре у 58 (10,82 %) женщин, во II — у 366 (68,2 %) и в III — у 112 (20,90 %) пациенток. Заслуживает внимание, что у 95 % обследованного контингента женщин диагноз ГСД был установлен в 25–27 недель гестации, что согласуется с литературными данными о наиболее диабетогенном периоде гестации и может характеризовать уровень риска осложнений беременности. В табл. 4.39 показаны сроки установления диагноза ГСД с помощью данного контингенту [10, 13, 15].

4.4.2. ПРОТЕКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

К настоящему времени имеются лишь единичные сведения о протективных факторах ГСД, которые могут быть оценены еще до беременности. Таких факторов оказалось 2: физическая активность и потребление жиров с полиненасыщенными ЖК (табл. 4.39).

Таблица 4.39

Протективные факторы развития гестационного сахарного диабета

Фактор риска	Степень риск	Литературный
Выполнение энергичных физических упражнений до беременности	Недостовверное уменьшение р	C. G. Solomon et al., 19
Высокий уровень физической активности	Обратная корреляция с ГСД	R. Retnakaran et al., 20
Ежедневное потреблением жира тюленя ил	Обратная корреляция с ГСД	R. Retnakaran et al., 20

Так, у жителей Аляски (США) частота СД, в том числе ГСД, прямо коррелировала с ожирением и обратно — с ежедневным потреблением жира тюленя или лосося, высоким уровнем физической активности [310].

Международный экспертный комитет по диагностике и классификации СД в качестве факторов, предупреждающих развитие ГСД, выделяет возраст беременной моложе 25 лет, нормальную массу тела, отсутствие СД у родственников первой степени родства, принадлежность к этническим группам без высокого риска развития СД. Женщинам, имеющим комплекс данных факторов, в связи с низким риском развития ГСД в течение беременности проведение скрининга не рекомендуется [8–9, 311]. Наши наблюдения, подтверждая данные позиции, свидетельствуют о целесообразности введения конкретных рекомендаций, регламентирующих показания для скрининга ГСД.

4.4.3. СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА GESTАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

В мировой практике нет единых подходов к верификации ГСД. Ряд исследователей контролируют уровень гликемии только в самый опасный диабетогенный период беременности, то есть в 24–28 недель, однако большинство склоняется к проведению скрининга, учитывая высокую распространенность нарушений углеводного обмена во время беременности и негативное влияние гипергликемии на организм матери и плода [312–314].

4.4.3.1. Стратегии скрининга

Существуют 2 стратегии выявления ГСД — сплошной и селективный скрининг [315–316]. Имеется мета-анализ опубликованных руководств по скринингу ГСД (2000) [315]. Выявлено 10 руководств, из них 5 — по универсальному скринингу, 3 — по селективному, 2 — по скринингу с учетом клинических показаний. Авторы отмечают, что от 8 до 51 % пунктов данных рекомендаций носят оценочный характер. Такие различия могут приводить к большим вариациям в отношении отбора пациентов по результатам того или иного скрининга.

Известны результаты рандомизированного исследования двух программ скрининга — универсального и основанного на факторах риска (Ирландия, 2000) [317]. В группе универсального скрининга частота ГСД составила 2,7 % по сравнению с 1,45 % во второй подгруппе ($p < 0,03$). Такая же ситуация и относительно установления диагноза ($30 \pm 2,6$ против $33 \pm 3,7$ недель гестации, $p < 0,05$). При универсальном скрининге было выявлено больше случаев срочного спонтанного родоразрешения через естественные родовые пути и меньше случаев макросомии, кесарева сечения, преждевременных родов, преэклампсии и интенсивной терапии новорожден-

ных. В связи с этим был сделан вывод, что универсальный скрининг ГСД превосходит скрининг на основании факторов риска в отношении своевременности установления диагноза и исхода беременности [317].

4.4.3.2. Оценка эффективности стратегий скрининга

В последние годы все большее внимание уделяется оценке эффективности скрининговых мероприятий (табл. 4.40).

В результате ретроспективного когортного исследования, проведенного в Испании (2000, n = 2574) оказалось, что у 54,2 % женщин имеется не менее 1 из самых частых факторов риска развития ГСД (возраст старше 30 лет, семейный анамнез по СД, ожирение ИМТ более 27, макросомия во время предшествующей беременности). Скрининг позволил выявить ГСД у 15 % беременных. Диагноз ГСД был подтвержден у 64 женщин, из них у 7 пациенток факторов риска выявлено не было. В этом исследовании ГСД был выявлен у 12 % женщин без факторов риска и у 40 % — с 3 и более факторами [319].

Таблица

Сравнение результатов скрининга с учетом факторов риска гестационного сахарного диабета

Автор, источник	Дизайн исследования	Результат
D. R. Danilenco-Dixon	Ретроспективный сравнительный (n = 18 504)	Универсальный скрининг является более эффективным
J. J. Jimenez-Moleon et al.	Ретроспективное когортное исследование (n = 2574)	Универсальный скрининг превосходит скрининг на факторах риска
Cosson E. et al., 2006 [319]	Ретроспективное когортное исследование (n = 50 649)	Универсальный скрининг лучше предупреждает неблагоприятные исходы беременности; может сократить количество постановки диагноза и оказания помощи
Griffin M.E. et al., 2000	Рандомизированное исследование	Универсальный скрининг превосходит скрининг на основании факторов риска в отношении своевременности установления диагноза и исходов беременности

В ретроспективном когортном исследовании, выполненном во Франции (2006), сравнивались исходы беременности в разные временные периоды в зависимости от существования системы скрининга ГСД и его наличия [319]. В 2000–2001 гг., когда скрининг основывался на учете факторов риска, проведено исследование 159 пациенток с ГСД и 1909 женщин без ГСД; в 2000 г., когда существовал универсальный скрининг, выполнено обследование 265 беременных с ГСД и 2111 женщин без ГСД; в 2001 г. были обследованы женщины с физиологически протекающей беременностью, которые составили контрольную группу. После стандартизации возраста, ИМТ, фертильности, этнических характеристик оказалось, что в группе женщин с ГСД, установленным на основе факторов риска частота осложнений была выше по сравнению с группой контроля: риск перенашивания беременности OR = 2,19 (95 % CI 1,36–3,54, p < 0,001), преждевременные роды OR = 2,44 (95 % CI 1,32–4,51, p = 0,004), неонатальная желтуха OR = 3,31 (95 % CI 1,58–6,93, p = 0,002), госпитализация в педиатрическое отделение OR = 2,44 (95 % CI 1,32–4,51, p < 0,001). В группе с ГСД по сравнению с контрольной группой различий по этим параметрам не отмечено. У женщин с выявленным обеими системами скрининга, по сравнению с контрольной группой чаще отмечались эпизоды пребывания в стационаре более 4 дней.

в группе, где скрининг был основан на факторах риска $OR = 2,60$ (95 % CI 1,82–3,71, $p < 0,001$), в группе с универсальным скринингом $OR = 1,49$ (95 % CI 1,13–1,97, $p = 0,005$) [320].

С 1997 года АДА предписывает универсальный скрининг ГСД. Проведен ретроспективный сравнительный анализ универсального и селективного скрининга ГСД у 18 504 женщин (Mayo Clinic, 1986–1997 гг.) [318]. Показано, что скрининг женщин только старше 25 лет позволяет выявить 90,4 % случаев ГСД, а дополнение скрининга комбинацией трех критериев — выявить дополнительно 6,6 % случаев. Авторы делают вывод, что до 1997 г. число беременных с недиагностированным ГСД было незначительным. По данным D. R. Danilenko-Dixon и соавт. (1999) юный возраст матери оказался наиболее значимым протективным фактором развития ГСД [318].

В исследованиях K. J. Buhling и соавт. (2003) отмечается, что в Германии диагноз ГСД устанавливается только у 10 % женщин с ГСД, то есть ежегодно у 36 000 беременных женщин диабет беременных не диагностируется. Авторы обращают внимание на ненадежность скрининговой системы, основанной на определении глюкозурии, а также основанной на учете факторов риска (возраст старше 25 лет, ИМТ более 25 кг/м²) [321].

4.4.3.3. Новые возможности диагностики гестационного сахарного диабета

При любом подходе диагностика ГСД в конечном счете основывается на результатах ПТТГ. Данный нагрузочный тест проводят для оценки потенциальных возможностей бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы человека. Варианты выполнения ПТТГ и подходы к его оценке во время беременности остаются предметом активных споров в мировых кругах диабетологов (эндокринологов) и акушеров-гинекологов [5, 9, 74, 322]. В большинстве стран мира используется рекомендованный Комитетом экспертов ВОЗ тест с 75 г глюкозы с оценкой уровня гликемии натощак и через 2 часа после нагрузки [5].

Технические особенности проведения ПТТГ с 75 граммами глюкозы.

Методика проведения ПТТГ с 75 г глюкозы заключается в соблюдении следующих рекомендаций [5, 306, 323]:

- в течение 3 суток перед проведением теста пациентка должна придерживаться обычного режима питания (более 150 г углеводов в сутки) и прежней физической активности;
- потребление жидкости не ограничивается;
- в амбулаторной карте должно быть отмечено наличие факторов, влияющих на интерпретацию результатов теста (лекарственная терапия, гиподинамия, наличие заболеваний);
- проведению теста должно предшествовать ночное голодание, последний прием пищи — не позднее чем за 10–12 часов до начала исследования (не более 16 часов);
- во время проведения теста разрешается пить воду, запрещается употребление кофе, алкоголя и курение;
- тест проводится утром натощак (с 8 до 10 часов);
- при проведении теста пациентка должна принять удобную позу;
- во время проведения теста у женщины утром натощак проводится первый забор крови, затем медленно в течение 5–15 минут необходимо выпить раствор, состоящий из 75 г глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды;
- для уменьшения рвотного рефлекса в раствор добавляют сок лимона или небольшое количество лимонной кислоты, которые не меняют уровень гликемии;
- время теста отсчитывается с момента, когда пациентка начала пить раствор;

- повторный забор крови проводится через 2 часа от начала теста (можно через 1 час каждые полчаса в течение данного временного периода);
- иногда на фоне теста выявляется сердцебиение, тошнота (устраняется при форсированном дыхании: 5–7 глубоких вдохов и выдохов).

Факторы, влияющие на результаты ПТТГ. Известен ряд обстоятельств, которые могут влиять на результаты исследования капиллярной гликемии: уровень гематокрита; время забора и выполнения анализа; скорость абсорбции глюкозы из желудочно-кишечного тракта [2, 12, 20, 28, 324].

В тех случаях, когда содержание глюкозы в крови не представляется возможным опустить немедленно, пробу крови следует собрать в центрифужную пробирку, содержащую хлорид натрия (6 мг на 1 мл цельной крови), и затем центрифугировать для выделения плазмы. Плазму необходимо заморозить и хранить до определения содержания уровня глюкозы.

В работах R. Corsoy и соавт. (2000) показано влияние хранения образцов крови перед исследованием на результаты уровня гликемии. Образцы крови от одних и тех же женщин, исследованные сразу после забора и после хранения с добавлением фторида натрия, различались: по результатам первой пробы ГСД был установлен у 22,2 % беременных, второй — у 18,4 % женщин [325].

Проведено сравнение результатов ПТТГ в двух группах женщин в зависимости от времени приема пищи — с низким (до 6,7 %) и высоким (до 85,7 %) содержанием углеводов. Результаты показали, что толерантность к глюкозе была достоверно более нарушена после ужина с низким содержанием углеводов по сравнению с высокоуглеводным. Выявлено также увеличение в первом случае тощачковой концентрации в плазме неэстерифицированных ЖК. Исследование указывает на риск постановки неправильного диагноза — нарушение толерантности к глюкозе при приеме экстремально низкоуглеводной пищи вечером накануне проведения ПТТГ. Авторы подчеркивают, что механизм снижения секреции инсулина заключается в активации глюконеогенного цикла [326].

Существуют другие варианты выполнения ПТТГ, наиболее распространенные из которых представлены в разделе 3.4.4.2.

В исследовании J. Grover (2000) установлено, что уровень гликемии во время родов коррелирует с уровнем глюкозы в крови во время беременности. Авторы делают вывод, что изменение уровня глюкозы во время родов не помогает в выявлении больных, имевших нарушение углеводного обмена во время беременности, что следует учитывать при оценке содержания глюкозы в крови во время родов [327].

Влияние ПТТГ на организм матери и плода. Проведено проспективное контролируемое исследование эффектов оральной нагрузки 100 г глюкозы во время проведения ПТТГ матери в сроке гестации 26–28 недель на частоту сердечных сокращений плода. У беременных женщин которых диагноз ГСД был исключен, отмечено достоверное увеличение частоты сердечных сокращений плода во время нагрузки глюкозой до 180 ударов в минуту (умеренная тахикардия) [328].

Учитывая глюкозотоксичность, повторное исследование ПТТГ с 75 г глюкозы при необходимости можно повторить у беременной женщины не ранее чем через 1,5 месяца (6 недель).

Подходы к интерпретации ПТТГ во время беременности. Сравнительные характеристики других вариантов ПТТГ и подходов к интерпретации его результатов содержатся в разделе 4.41 (представлены цифры для венозной плазмы, кроме J. B. O'Sullivan и C. M. Mahan).

для цельной крови и капиллярной плазмы) [17].

Р. Мерсу

для

Таблица 4.41

Интерпретация результатов уровня гликемии при проведении ПТТГ с 75 г глюкозы по различным данным

Критерий, год, л точ	Нагрузка	Длит	Число нарушенных постановки	Пороговые уровни гли
ВОЗ, 1999 [5, 329]			≥	0 ч: 126 мг/дл (7,0 мМ/л) 2 ч: 140 мг/дл (7,8 мМ/л)
ADA, 2000 [4]			≥	0 ч: 95 мг/дл (5,3 мМ/л) 1 ч: 180 мг/дл (10 мМ/л) 2 ч: 155 мг/дл (8,6 мМ/л) 3 ч: 140 мг/дл (7,8 мМ/л)
			≥	0 ч: 95 мг/дл (5,3 мМ/л) 1 ч: 180 мг/дл (10 мМ/л) 2 ч: 155 мг/дл (8,6 мМ/л)
ADIPS, 1991 [10]			≥	0 ч: 99 мг/дл (5,5 мМ/л) 2 ч: 144 мг/дл (8,0 мМ/л)
EASD, 1998 [11]			1	2 ч: ≥162 мг/дл (9,0 мМ/л)
M. W. Carpenter, 1982 [330]			≥	0 ч: 95 мг/дл (5,3 мМ/л) 1 ч: 180 мг/дл (10 мМ/л) 2 ч: 155 мг/дл (8,6 мМ/л) 3 ч: 140 мг/дл (7,8 мМ/л)
P. D. Damm et al.,			≥	0 ч: 115 мг/дл (6,4 мМ/л) 0,5ч: 182 мг/дл (10,1 мМ/л) 1ч: 182 мг/дл (10,1 мМ/л) 1,5ч: 157 мг/дл (8,7 мМ/л) 2 ч: 137 мг/дл (7,6 мМ/л) 2,5 ч: 137 мг/дл (7,6 мМ/л) 3 ч: 119 мг/дл (6,6 мМ/л)
J. B. O'Sullivan, C [17]			≥	0 ч: 90 мг/дл (5,3 мМ/л) 1 ч: 165 мг/дл (9,2 мМ/л) 2 ч: 145 мг/дл (8,0 мМ/л) 3 ч: 125 мг/дл (6,9 мМ/л)
J. Gillmer et al., 19				Площадь под кривой 0–0,5–1–1,5– ≥792 пунктов
Н. В. Трусова и др			1	1 ч: 7,8 мМ/л (140 мг/дл) 0 ч: 5,8 мМ/л (105 мг/дл)
			≥	1 ч: 10,6 мМ/л (190 мг/дл) 2 ч: 9,2 мМ/л (165 мг/дл) 3 ч: 8,1 мМ/л (145 мг/дл)

Согласно нашим данным, использование критериев, предложенных ВОЗ, позволяет более определенно выявить влияние небольших степеней нарушения углеводного обмена на здоровье матери и ребенка.

4.4.3.4. Показатели перорального теста толерантности к глюкозе и гликемии как прогностические параметры

Кроме диагностической ценности ПТТГ известно, что отклонения в его показателях при ГСД строго коррелируют с перинатальными осложнениями [116, 301].

D. Shan и соавт. (2003) исследовали влияние ложноположительного ПТТГ (нормальные результаты 3-часового теста у беременных женщин с нарушенными результатами часового теста 50 г глюкозы в 24–28 недель) на развитие перинатальных осложнений (США, 1998 г., когортное исследование, 1825 беременных). Оказалось, что женщины, результаты тестов которых ложноположительными, имеют более высокую частоту перинатальных осложнений в том числе сочетанных (OR = 5,96; 95 % CI 1,47–24,16), макросомии плода (OR = 3,66; 95 % CI 1,30–10,32), антенатальной гибели плода (OR = 4,61, 95 % CI 0,77–27,1), дистоция плечиков (OR = 2,85; 95 % CI 1,25–6,51), эндометриоза (OR = 2,18; 95 % CI 1,03–4,63), кесарева сечения (OR = 1,76; 95 % CI 0,99–3,14). Сделан вывод, что ложноположительный ПТТГ является независимым фактором риска развития перинатальных осложнений [301].

Наиболее значимым фактором риска развития гипогликемии у плода является гипергликемия матери с ГСД. Наибольший риск гипогликемии при рождении имеют дети, у матерей которых были нарушения толерантности к глюкозе до 28 недель гестации (OR = 7,2; 95 % CI 4,0, 7) [331].

В когортном исследовании M. M. Hedderson и соавт. (2003) (Oakland, США) изучено влияние степени нарушения толерантности к глюкозе на риск преждевременных родов [307]. 40 беременных женщин были подвергнуты скринингу при помощи ПТТГ с 50 г глюкозы (определение уровня гликемии через 1 час) между 24 и 28 неделями гестации. При анализе данных было зарегистрировано 1956 случаев преждевременных родов. В группе с нормальными результатами ПТТГ частота преждевременных родов составила 4,0 %, в группе с отклонениями данных теста — 5,0 %, в группе с ГСД — 6,7 %. В логистической регрессионной модели преждевременные роды ассоциировались с возрастом (RR = 1,23; 95 % CI–1,08–1,41), гестационной гипертензией (RR = 1,23; 95 % CI–1,08–1,41), отклонениями ПТТГ (RR = 1,53; 95 % CI–1,16–2,01), ГСД (RR = 1,42; 95 % CI–1,15–1,77). Авторами сделан вывод, что риск спонтанных преждевременных

родов ассоциируется с уровнем гликемии; эта ассоциация была независимым показателем перинатальных осложнений [307].

В работе F. F. Lauszus и соавт. (1999) установлено, что минимальная гипергликемия беременных с потенциальным ГСД ассоциируется с увеличением массы плода, а диетотерапия приводит к ее уменьшению [332]. Отмечена более высокая значимость постпрандиальной гликемии по сравнению с тошак в развитии микро- и макроваскулярных нарушений у беременных [333]. Выявлено увеличение уровней тошачковой гликемии и HbA_{1c} у женщин (n = 3764), дети которых имели большие и малые аномалии и генетические синдромы, при этом множественные аномалии плода чаще встречались у женщин с изначально высоким уровнем гликемии (при установлении ГСД) [334].

U. M. Schaefer-Graf и соавт. (США, 1997) при обследовании 3743 беременных женщин с ГСД, установленным после 20 недель гестации, выявили, что параметры гликемии коррелировали с риском развития больших аномалий. Лучшим независимым предиктором больших аномалий был тошачковый уровень гликемии (OR = 1,13/10 мг/дл; 95 % CI 1,09–1,14), в том числе до установления диагноза ГСД (OR = 1,13/10 мг/дл; 95 % CI 1,09–1,14). Стратификация женщин по уровню тошачковой гликемии до установления диагноза позволила выявить следующую частоту больших аномалий: 2,1 % (n = 2973) — при уровне гликемии менее 120 мг/дл; 5,2 % (n = 747) — при уровне глюкозы 121–260 мг/дл; 30,0 % (n = 23) — при уровне глюкозы более 260 мг/дл. Сделан вывод, что тошачковый уровень г

мии матери может служить предиктором больших, но не малых аномалий плода [334]. По данным G. Mello и соавт. (1997), отклонения в результатах ПТТГ до 16–20 недель гестации являются наиболее важным фактором риска макросомии [335].

В табл. 4.42 приведены результаты исследования J. Legercq (2003), демонстрирующие влияние показателей гликемии на организм матери и плода [336].

Таблица 4.42

Влияние уровней гликозилированного гемоглобина и гликемии на исход беременности [336]

Параметр	Влияние на организм	
	матери	плода
Гликозилированный гемоглобин ма	Спонтанный выкидыш на ра	Мальформация
Средний уровень гликемии во врем	Избыточная масса тела	Фетальная макросомия Гиперинсулинемия

Достаточно много внимания уделяется течению и исходам беременности у женщин с НТГ — нарушения, которого недостаточно для постановки диагноза ГСД. В рамках The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project (1995) проведено проспективное аналитическое когортное исследование исходов беременности у женщин старше 24 лет ($n = 4274$), имевших НТГ, степень которого, однако, была недостаточной для постановки диагноза ГСД. В этом исследовании женщины не получали лечения. Нарушенная толерантность к глюкозе ассоциировалось с достоверным повышением частоты кесарева сечения (29,6 % против 20,2 %; $p = 0,03$), преэклампсии, макросомии (28,7 % против 13,7 %; $p < 0,001$), необходимости проведения фототерапии, а также длительностью пребывания в стационаре матери и ребенка. Многофакторный анализ показал, что повышение интолерантности к глюкозе является независимым предиктором нежелательных исходов беременности [337].

При оценке влияния на антропометрические показатели новорожденных уровня гликемии через 1 час после нагрузки 50 г глюкозы ($n = 1416$) установлено, что в 23 % случаев имеет место рождение детей с уменьшением длины тела при низком уровне глюкозы в крови после нагрузки (менее 93 мг/дл) по сравнению с таковым у женщин с нормальным уровнем глюкозы после нагрузки — 12 % случаев [338].

4.4.4. РЕКОМЕНДАЦИИ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Рекомендации, предложенные в 1991 г. Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, используют большинство медицинских центров с целью верификации ГСД [10]. Диагностика данного нарушения углеводного обмена во время беременности состоит из двух стадий: 1-я — нагрузочный тест с глюкозой в 24–28 недель беременности. Уровень глюкозы в плазме крови измеряют через 1 час после приема 50 г глюкозы независимо от времени последнего приема пищи. Уровень гликемии выше 140 мг/дл выделяет пациенток, имеющих высокий риск развития ГСД (14–18 % всех беременных женщин) и включает 80 % всех женщин с ГСД. Уровень гликемии выше 130 мг/дл идентифицирует более 90 % женщин с ГСД, но увеличивает группу риска до 20–25 % от числа всех беременных женщин. Все пациентки с патологическим результатом данного теста должны пройти ПТТГ (2-я стадия). Тощаковая гликемия более 120 мг/дл считается пограничной и требует подтверждения нагрузочного теста после 8–

14-часового воздержания от приема пищи. Тошачковая гликемия более 200 мг/дл считается агностической для ГСД. Женщинам из группы риска повторно проводится ПТТГ со 100 г козы. Диагностические значения уровней гликемии для нагрузки 100 г глюкозы были установлены в 1979 г. National Diabetes Data Group (NDDG) [29] и Third International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus (1991) [10] (табл. 4.43).

Таблиц

Диагностические критерии гестационного сахарного диабета после нагрузки 100 г глюкозы

Условия анализ	Уровень глюкозы в плазме, мг/дл (мм/л), по данным	
	Carpenter & Coustan	NDDG [29]
Натощак	95 (5,3)	105 (5,8)
Через 1 час	180 (10,0)	190 (10,6)
Через 2 часа	155 (8,6)	165 (9,2)
Через 3 часа	140 (7,8)	145 (8,1)

В табл. 4.43 приведены рекомендованные M. W. Carpenter и D. R. Coustan (1982) уровни гликемии, которые наиболее часто используются в акушерской практике по сравнению с критериями J. B. O'Sullivan и C. M. Mahan (1964) [17]. Для установления диагноза ГСД необходимо превышение не менее двух параметров из представленной таблицы. Референтные значения гликемии, предложенные NDDG (1991) [29], одобрены АДА, Американским колледжем акушерства и гинекологии и Американской академией педиатрии. Многие европейские центры для диагностики ГСД используют ПТТГ с 75 г глюкозы, рекомендованные ВОЗ (1985) [5]. Diabetes Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (1991) Учитывая отсутствие международного соглашения по верификации ГСД оргкомитет Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus (1997) [74] предложил практическим врачам использовать те подходы, которые они использовали ранее.

4.4.4.1. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения

Эксперты ВОЗ (1999) предлагают учитывать факторы риска развития у женщин во время беременности, определять уровень гликемии и проводить в группах риска ПТТГ для уточнения тактики ведения женщин в период гестации [5]. В то же время наряду с этиологической классификацией СД и других нарушений углеводного обмена предложила новые диагностические критерии а также референтные показатели углеводного обмена при гестации (табл. 4.44).

Таблиц

Критерии диагностики сахарного диабета у беременных (рекомендации Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету, 1999) [5]

В	Уровень глюкозы, мм/л		Диагноз. Последовательные диагностические мероприятия
	в капилляры		
в натощак	Гл	3,5	Сахарного диабета нет
		5,0	Проводят чПТТГ
		> 1	Диагностируют сахарный диабет
Ча	Не исследовано		Нарушение толерантности к глюкозе

(чПТТГ)			Показан 3-часовой ПТТГ
			Диагностика сахарного диабета в отсутствие клинических симптомов проводят 3-
3-	0 мин	0	Сахарного диабета нет
	60 мин	60	
	120 мин	120	
180 мин	180		
	Уровень глюкозы выше нормы в пробах крови		Диагностируют сахарный диабет
	Уровень глюкозы выше нормы в		Нарушенная толерантность к углеводному обмену

Для диагностики ГСД рекомендовано использовать те же критерии, что и для не беременных пациенток, т. е. на основании 2-часового ПТТГ с 75 граммами глюкозы (уровень гликемии в плазме крови натощак более 7,0 мм/л, через 2 часа после нагрузки — более 7,8 мм/л), объединяя в понятие ГСД как нарушенную толерантность к глюкозе, так и диабет [5, 329].

4.4.4.2. Рекомендации Американской диабетологической ассоциации

По рекомендациям АДА необходимо оценить наличие у женщины факторов риска, степень риска и выделить группы беременных с высоким, средним и низким риском развития ГСД для определения тактики ведения беременности и контроля углеводного обмена во время гестации [9]. Алгоритм определения принадлежности к группе риска и тактика скрининга разработана В. Е. Metzger, D. R. Coustan (1998) по результатам работы The Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus [74] (табл. 4.45).

Таким образом, в 1992 г. АДА рекомендовала не подвергать скринингу ГСД женщин, у которых имеются одновременно 4 следующих признака: возраст моложе 25 лет, отсутствие принадлежности к этнической (расовой) группе с высокой предрасположенностью к СД и масса тела в пределах нормы, отсутствие указаний на диабет в семейном анамнезе. Авторы исследования 25 118 случайно выбранных родов в университетских клиниках штата Мичиган в 1987–1997 гг. установили, что 10–11 % родивших женщин не подлежали скринингу, а из числа женщин с ГСД лишь у 4 % имелись все 4 указанных признака [322].

Таблица 4.45

Алгоритм определения принадлежности к группе риска и скрининг нарушения углеводного обмена (В. Е. Metzger, D. R. Coustan, 1998) [74]

Категория риска и ее клинические характеристики	Необходимость и сроки проведения
<i>Группа высокого риска развития ГСД</i> (1 или более факторов): – выраженное ожирение – диабет у родственников I степени родства – наличие НТГ в анамнезе – рождение ребенка с макросомией в анамнезе – глюкозурия при настоящей беременности	При первом визите в период планирования или При первой возможности после наступления беременности Повторить в 24–28 недель, если диагноз ГСД не выставлен
<i>Группа среднего риска:</i> – пациентки, не относящиеся к категориям высокого или	Между 24 и 28 неделями гестации
<i>Группа низкого риска</i> (все факторы):	Не требуется

<ul style="list-style-type: none"> – возраст моложе 25 лет – принадлежность к расе или этнической группе с низким риском – нормальная масса тела до беременности и нормальная масса тела во время беременности – отсутствие диабета у родственников I степени родства – отсутствие повышения уровня гликемии в анамнезе – отсутствие неблагоприятных исходов беременности в анамнезе 	
--	--

Согласно рекомендациям АДА (2004) уровень глюкозы в плазме натощак выше 7,0 мм/л (126 мг/дл) или в течение дня более 11,1 мм/л (200 мг/дл) является пороговым для диагностики ГСД, и в случае повторного подтверждения следующий день позволяет выставить диагноз ГСД без проведения ПТТГ [9].

Определение уровня гликемии и дальнейшее выполнение ПТТГ в случае принадлежности женщины к группе высокого риска необходимо уже при первом визите к врачу в период планирования беременности или после наступления беременности при первой возможности. При отсутствии нарушений углеводного обмена в первом триместре беременности следует проводить повторный ПТТГ в 24–28 недель гестации. В группе со средней степенью риска ПТТГ должен быть впервые проведен в 24–28 недель гестации. В группе с низкой степенью риска проведение ПТТГ считается целесообразным, так как это позволяет более точно оценить особенности углеводного обмена в самый диабетогенный период гестации. В группах со средним и высоким риском АДА предлагается использовать одношаговый или двухшаговый алгоритм диагностики ГСД (глюкоза определяется в венозной крови) (табл. 4.46).

Согласно рекомендациям АДА при скрининговом обследовании беременных женщин проводится одношаговый (часовой) ПТТГ, при котором определяется уровень глюкозы в плазме через 1 час после приема 50 г глюкозы. Тест проводится в любое время дня, но не натощак. Одношаговый подход используется у пациенток в популяциях с высоким риском (испанки, афроамериканки, индианки, азиаты). Однако в последнее время этим женщинам сразу, без предварительного теста с 50 г глюкозы проводится ПТТГ со 100 г глюкозы. Двухшаговый подход подразумевает первичный скрининг с оценкой уровня глюкозы через 1 час после приема 50 г глюкозы с последующим проведением диагностического ПТТГ у женщин с уровнем гликемии более 7,2–7,8 мм/л по результатам ПТТГ с 50 г глюкозы [51, 3].

Таблица

Критерии диагностики ГСД по результатам ПТТГ (АДА, 2000) [4]

Нагрузка глюкозой	Уровень гликемии, мм/л			
	базальный	через 1 час	через 2 часа	через 3 часа
50	Более 7,0	Более 7,8	-	-
100	Более 7,0	Более 7,8	Более 7,8	Более 7,8
75	Более 7,0	-	Более 7,8	-

При отклонении от нормы результатов 1-часового ПТТГ с 50 г глюкозы Американская диабетологическая ассоциация (1984, 2000) рекомендует подтвердить диагноз ГСД с помощью 3-часового ПТТГ с использованием 100 г глюкозы [339]. Отклонение от нормальных величин двух или трех показателей этого теста свидетельствует о наличии диабета беременных, од

следует учитывать изменение даже одного из показателей теста, поскольку высока вероятность развития макросомии плода и связанных с ней осложнений [4, 8, 19, 51]. Тест с использованием 100 г глюкозы за пределами США широко не применяется, так как имеет незначительное прямое отношение к самой беременности, кроме того, нагрузка глюкозой трудно переносится беременными женщинами [32, 306].

С 1979 по 1984 гг. в США применялись критерии диагностики, предложенные NDDG (National Diabetic Data Group), которые основаны на использовании 3-часового диагностического ПТТГ с нагрузкой 100 г глюкозы (показатели: 5,8–10,5–9,2–8,0 ммоль/л) [74]. В 1998 г. на основании рекомендаций The Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus были приняты более строгие критерии интерпретации 3-часового теста со 100 г глюкозы, предложенные в 1982 г. Carpenter and Coustan (показатели: 5,3–10–8,6–7,8 ммоль/л), что повысило частоту выявляемости ГСД в популяции с 4 до 7 % [74]. В 2000 г. АДА предложила использовать классический 2-часовой тест с 75 г глюкозы как альтернативный тест для диагностики ГСД, с теми же цифрами пороговой гликемии натощак в плазме венозной крови через 1 и 2 часа, как и в 3-часовом тесте (5,3–10–8,6 ммоль/л) [9].

С 2000 г. в США в клинической практике используется 2-часовой ПТТГ с 75 г глюкозы, поскольку 3-часовой тест требует больших затрат времени и средств.

В исследовании W. Ricart и соавт. (2005) использованы критерии АДА (2000) для диагностики ГСД в Испании. Данное проспективное исследование было проведено в 16 главных клиниках Spanish National Health Service в 2002 г. и включало 9513 женщин в возрасте 14–45 лет. Всем беременным в 24–28 недель гестации выполнен скрининг-тест с 50 г глюкозы; при уровне гликемии в плазме венозной крови более 7,8 мм/л проводился 3-часовой тест со 100 г глюкозы (диагностический тест). Использовались критерии NDDG и АДА, диагноз выставлялся при наличии 2 и более пороговых значений уровня гликемии. В соответствии с критериями NDDG у 819 (8,8 %) женщин диагностирован ГСД. При снижении порога до уровня критериев АДА дополнительно выявлено 263 (2,8 %) случая (относительное увеличение на 31,8 %). Это исследование было предпринято для выяснения потенциального значения адаптации критериев АДА с целью уточнения частоты заболеваемости в испанской популяции. Авторы указывают, что общая частота ГСД составляет 11,6 % с использованием критериев АДА, что оказалось выше опубликованных ранее (0,5–1,5 %) в небольшом испанском исследовании [46].

4.4.4.3. Сопоставление результатов скрининга гестационного сахарного диабета согласно рекомендациям ВОЗ и АДА

АДА представляет диагностические критерии по концентрации глюкозы в плазме, а ВОЗ дает дополнительную информацию по уровню гликемии в цельной крови. Рекомендован постоянный коэффициент 1,11 для пересчета концентрации глюкозы в цельной крови в эквивалентную концентрацию в плазме [5, 7–9, 51].

В 2001 г. M. Schmidt и соавт. было проведено сравнительное исследование результатов скрининга ГСД на основании рекомендаций ВОЗ и АДА. Сравнивалась частота выявления ГСД на основании 2-часового ПТТГ с 75 г глюкозы у 4977 женщин с интерпретацией результатов соответственно рекомендациям ВОЗ (1999) и АДА (2000) [58]. На основании критериев ВОЗ диабет беременных был установлен у 357 жен-

щин (7,2 %; 95 % CI 6,5–7,9), в то время как с учетом рекомендаций АДА (ADA-only GDM) 119 женщин (2,4 %; 95 % CI 2,0–2,9) (рис. 4.9).

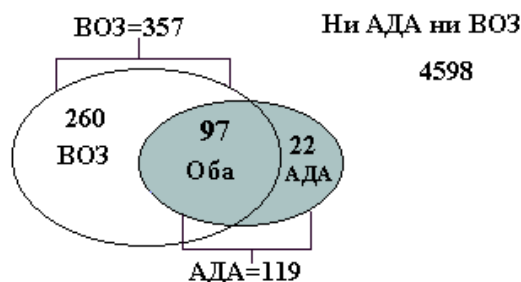


Рис. 4.9. Соотношение выявляемости гестационного сахарного диабета по критериям ВОЗ (1999) и АДА (2000) [58]

Среди случаев, положительных по данным ВОЗ, 260 (73 %) были негативны по да АДА, и наоборот, 22 (18 %) случая, выявленных по критериям АДА, не определялись по к риям ВОЗ. Положительными по обоим критериям были только 97 случаев (27 % случаев - ВОЗ и 81 % случаев — по АДА) [58].

Таким образом, результаты исследования диктуют необходимость принятия диабетом ческим сообществом единого унифицированного скрининга ГСД для своевременной ди: стики и единого подхода к лечению нарушений углеводного обмена у женщин во время (менности.

4.4.4.4. Алгоритм скрининга согласно данных «Республиканс центра по оказанию эндокринологической помощи беременн (УЗ «1 ГКБ», г. Минск)

На основании опыта работы «Республиканского центра по оказанию : кринологической помощи беременным» (УЗ «1 ГКБ», г. Минск) и изучения данных литерат касающихся скрининга нарушений углеводного обмена во время гестации, нами разработ внедрен в практическое здравоохранение комплексный подход поэтапного ведения беремен женщин на республиканском и региональных уровне [89].

На первом этапе при 1-м визите в женскую консультацию по месту жительства аку гинеколог определяет вероятность развития ГСД с учетом факторов риска (раздел 4.4.1) и мирует группы риска: низкий класс риска (факторы риска отсутствуют); умеренный класс р (1 или 2 фактора риска); высокий класс риска (более 2 факторов). Всем беременным опре ют уровень гликемии в цельной капиллярной крови дважды утром натощак (базальная г мия), а также в плазме венозной крови. Принятое в нашей республике определение уровня козы в цельной капиллярной крови способствует наименьшему психоэмоциональному во: ствию при беременности и не отвлекает пациентку от обычного ритма жизни.

На втором этапе оценивают результаты гликемии, определяют показ время проведения ПТТГ (выполняет акушер-гинеколог, эндокринолог или терапевт по м жительства). Принимается во внимание, что во время физиологически протекающей бере

ности за счет инсулинорезистентности снижается уровень базальной гликемии и повышается уровень глюкозы в крови в течение суток. В первом триместре беременности нормальными значениями уровня глюкозы в цельной капиллярной крови служат: базальная (тощаковая) гликемия

от 3,3 до 4,4 мм/л и постпрандиальная гликемия менее 6,1 мм/л.

Гипергликемией у беременных считается повышение уровня базальной (тощаковой) гликемии (2-кратное определение) более 5,3 мм/л (капиллярная кровь). Женщинам с выявленной гипергликемией акушер-гинеколог устанавливает диагноз ГСД. Назначается консультация эндокринолога, который для дальнейшего обследования направляет беременную женщину в эндокринологический диспансер (центр) по месту жительства или в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» [17].

Показаниями к проведению ПТТГ с 75 г глюкозы во время беременности являются следующие концентрации глюкозы в крови утром натощак:

- более 4,4, но менее 5,3 мм/л (капиллярная кровь);
- более 5,8, но менее 6,1 мм/л (венозная кровь).

Кроме того, независимо от результатов исследования базальной гликемии ПТТГ показан при следующих обстоятельствах: глюкозурия в настоящее время или в анамнезе; клинические симптомы (косвенные признаки) СД; ГСД в анамнезе.

Срок беременности для проведения ПТТГ определяют с учетом класса риска развития ГСД (табл. 4.47).

На третьем этапе эндокринолог (терапевт или акушер-гинеколог) проводит ПТТГ по месту жительства (ретест). Для верификации ГСД рекомендуется использовать 2-часовой ПТТГ с 75 г глюкозы (ВОЗ, 1999) как наиболее простой, доступный, менее глюкозотоксичный и более информативный. Эндокринолог по месту жительства или в эндокринологическом диспансере (центре) оценивает результаты ПТТГ согласно критериям, представленным в табл. 4.48.

Таблица 4.47

Сроки беременности для проведения перорального теста толерантности к глюкозе

Класс риска	Срок беременности
Высокий	При установлении беременности
Умеренный	В 24–28 недель
Низкий	В 24–28 недель

Таблица 4.48

Критерии выявления гестационного сахарного диабета на основании перорального теста толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы

Вид гликемии	Содержание глюкозы в капиллярной крови, мм
Базальная (тощаковая)	Более 5,3
Постпрандиальная (после еды)	Более 7,5

После выполнения ПТТГ проводится интерпретация данных гликемии (капиллярная кровь):

- базальная гликемия (тощаковая) *менее 5,3 мм/л и отсутствие факторов риска*: необходимо повторное определение уровня базальной глюкозы в крови;
- базальная гликемия (тощаковая) *более 5,3 мм/л*: выставляется диагноз ГСД с определением класса риска;
- базальная гликемия (тощаковая) *менее 5,3 мм/л и наличие факторов риска*: требуется проведение ПТТГ с 75 г глюкозы.

На основании собственного проспективного исследования нами разработан календарь проведения ПТТГ женщинам во время беременности с учетом факторов риска и срока гестации (рис. 4.10).



Рис. 4.10. Схема проведения перорального теста толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы при нормальном уровне базальной гликемии во время беременности

С учетом факторов риска развития ГСД у обследованных женщин, а также после кратного определения уровня базальной гликемии нами проводился ПТТГ с 75 г глюкозы для уточнения тактики дальнейшего ведения беременности (табл. 4.49).

Таблиц

Сроки проведения перорального теста толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы

Срок пров											
I триместр, не			1								
II триместр, н											
III триместр,											

Таким образом, уже в первом триместре тест прошли 108 (20,15 %) 536 женщин, имевшим факторы риска ГСД. Большинство беременных женщин — 257 (47,9 %) — прошли тест во втором триместре и 230 (42,91 %) — в третьем триместре беременности.

Учитывая факторы, связанные со скоростью абсорбции глюкозы из желудочно-кишечного тракта, мы разработали программу диагностики ГСД, содержащую дифференцированные ритмы с учетом факторов риска и уровня наблюдения за беременными женщинами. Помимо упомянутых тестов, используемых в диагностике ГСД, на этапах специализированной эндокринологической помощи алгоритмы включают определение других параметров: гликированные белки (фруктозамин, НвА_{1с}), ИРИ, С-пептидин [10, 53, 68, 86–87, 89, 340].

Приводим последовательность диагностики нарушений углеводного обмена у беременных женщин с риском развития ГСД.

I. *Группа низкого класса риска (факторы риска отсутствуют):*

1. При установлении беременности (по месту жительства) у женщины необходимо определить параметры:

– гликемия утром натощак (2-кратное определение) — акушер-гинеколог, эндокринолог.

2. На 24–26-й неделе беременности (по месту жительства):

– гликемия утром натощак (2-кратное определение) — акушер-гинеколог, эндокринолог;

– ПТТГ с 75 г глюкозы (на 24–28-й неделе беременности при нормальной базальной гликемии) — акушер-гинеколог, эндокринолог.

II. *Группа умеренного класса риска (1 или 2 фактора риска):*

1. При установлении беременности (по месту жительства) необходимо определить параметры:

– гликемия утром натощак (2-кратное определение) — акушер-гинеколог, эндокринолог.

2. На 24–26-й неделе беременности (по месту жительства):

– гликемия утром натощак (2-кратное определение) — акушер-гинеколог, эндокринолог;

– ПТТГ с 75 г глюкозы (на 24–28-й неделе беременности при нормальной базальной гликемии) — акушер-гинеколог, эндокринолог;

– гликированные белки (фруктозамин, HbA_{1c}) — эндокринолог.

3. На 30–32-й неделе беременности (эндокринологический диспансер или центр):

– гликемия утром натощак (2-кратное определение) — акушер-гинеколог, эндокринолог;

– ПТТГ с 75 г глюкозы (при нормальной базальной гликемии) — эндокринолог, акушер-гинеколог;

– гликированные белки (фруктозамин, HbA_{1c}) — эндокринолог.

III. *Группа высокого класса риска (более 2 факторов риска):*

1. При установлении беременности (по месту жительства — специализированные акушерско-гинекологические учреждения, эндокринологические диспансеры или центры) у женщины необходимо определить параметры:

– гликемия утром натощак (2-кратное определение) — акушер-гинеколог, эндокринолог;

– ПТТГ с 75 г глюкозы (при нормальной базальной гликемии) — эндокринолог, акушер-гинеколог;

– кетоновые тела (ацетон) в моче — акушер-гинеколог, эндокринолог;

– ИРИ, С-пептид — эндокринолог (эндокринологический диспансер или центр);

– гликированные белки (фруктозамин, HbA_{1c}) — эндокринолог (эндокринологический диспансер/центр);

2. На 24–26-й неделе беременности (по месту жительства — специализированные акушерско-гинекологические учреждения, эндокринологические диспансеры или центры):

– гликемия утром натощак (2-кратное определение) — акушер-гинеколог, эндокринолог;

– ПТТГ с 75 г глюкозы (на 24–28-й неделе беременности при нормальной базальной гликемии) — акушер-гинеколог, эндокринолог;

– кетоновые тела (ацетон) в моче — акушер-гинеколог, эндокринолог;

– ИРИ, С-пептид — эндокринолог (эндокринологический диспансер или центр);

– гликированные белки (фруктозамин, HbA_{1c}) — эндокринолог (эндокринологический диспансер/центр);

3. На 30–32-й неделе беременности (эндокринологический диспансер или центр «РНПЦ «Мать и дитя», ГУ «РЦМРиБ»):

- гликемия утром натощак (2-кратное определение) — акушер-гинеколог, эндокрино.
- ПТТГ с 75 г глюкозы (при нормальной базальной гликемии) — эндокринолог, аку гинеколог;
- кетоновые тела (ацетон) в моче — акушер-гинеколог, эндокринолог;
- ИРИ, С-пептид, проинсулин — эндокринолог (эндокринологический диспансер центр);
- гликированные белки (фруктозамин, HbA_{1C}) — эндокринолог (эндокринологический диспансер или центр).

Нормальные значения уровня гликемии натощак или в ходе проведения ПТТГ в первом триместре беременности не исключают возможность развития ГСД в более поздние сроки беременности. Эндокринологу необходимо консультировать данную категорию женщин каждый триместр беременности (при необходимости — чаще). Выявление у беременной женщины симптомов косвенных признаков СД является показанием для проведения ПТТГ с 75 г глюкозы в гестации до 32 недель, в том числе повторно, но не ранее чем через 6 недель (1,5 месяца) предыдущего теста, учитывая опасность дополнительной глюкозотоксичности.

При выявлении ГСД ранее 24 недель гестации можно предположить наличие у женщины недиагностированного до беременности прегестационного сахарного диабета (СД 1 типа или СД 2 типа).

4.4.4.5. Другие подходы к скринингу гестационного сахарного диабета

Предпринимаются попытки поиска альтернативных или дополнительных тестов для скрининга ГСД.

Повышение уровня артериального давления. В клинической практике имеются и факторы, указывающие на возможность верификации ГСД с учетом повышения уровня артериального давления как одного из предикторов диабета беременных. Так, по данным М. W. Carpenter (2001) повышенное АД у беременных может помочь в выявлении женщин, имеющих повышенный риск развития ГСД [341]. По данным М. W. Carpenter (2007), ИР при ГСД способствует развитию гестационной гипертензии с последующим формированием сосудистых осложнений [342].

Острофазовые биомаркеры. Одним из острофазовых биомаркеров является СРБ, который традиционно используется как чувствительный, но неспецифический дополнительный индикатор воспаления и маркер активности заболевания. Показано, что СРБ в качестве индикатора хронического субклинического воспаления может являться предиктором ГСД и СД 2 типа [343–344]. Одновременно в исследовании оказалось, что его уровень коррелирует не со степенью гликемии, а со степенью ожирения [344].

Уровень ферритина. По данным Х. Chen и соавт. (2006), повышенная концентрация ферритина обусловлена воспалением низкой степени и ассоциируется с повышенным риском развития ГСД. Также подчеркивается взаимосвязь между уровнем ферритина и массой жира у беременных с ожирением [345].

Гликированные белки. Несмотря на весь прогресс в методологии, определение уровня HbA_{1C} является плохим тестом для скрининга ГСД [346]. Авторы показали, что у беременных с ГСД уровень HbA_{1C} коррелирует с массой тела с отклонением массы тела от идеальной, а также с массой тела новорожденных [347].

Последствия недиагностированного гестационного сахарного диабета. При ретроспективном исследовании последствий недиагностированного ГСД ($n = 16$) по сравнению с ГСД леченым диетой ($n = 279$) или диетой в сочетании с инсулином ($n = 76$) оказалось, что перенашивание беременности выявлено у 44 % беременных (у леченых 15 %, $p < 0,05$), макросомия — у 44 % женщин (у леченых 15 %, $p < 0,01$), дистоция плечиков — у 19 % пациенток (у леченых 3 %, $p < 0,0005$), родовая травма — у 25 % беременных женщин (у леченых 0,3 %, $p < 0,001$). Авторы подчеркивают важность своевременной диагностики и коррекции ГСД [348].

4.4.5. БУДУЩЕЕ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

В настоящее время заканчивается крупное проспективное исследование Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO), в которое включено 25 000 женщин различного этнического и расового происхождения, проходящих лечение в 16 ведущих акушерских центрах в различных регионах мира. Собраны данные о возрасте беременных женщин, массе тела до беременности, прибавке массы за беременность, наследственном анамнезе, уровне АД, о течении беременности, ходе родоразрешения, состоянии новорожденного (гестационный возраст при рождении, масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар, антропометрические данные, врожденные аномалии, перинатальные осложнения) и другие. На 24–28-й неделе гестации в центральной лаборатории регистрировали уровень гликемии утром натощак и через 1 и 2 часа после ПТТГ с 75 г глюкозы. Данные о течении и исходе беременности будут использованы для выявления взаимосвязи между уровнем гликемии и последующими неблагоприятными исходами: кесарево сечение, макросомия, гиперинсулинемия у плода (по уровню инсулина в пуповинной крови), неонатальная гипогликемия, неонатальная полицитемия, гипербилирубинемия, респираторный дистресс-синдром [18, 349–350]. По предварительным данным HAPO, опубликованным в 2008 г., в исследование было включено 23 316 беременных женщин. Исследователи вычислили регулируемые неблагоприятные исходы беременности, связанные с увеличением базального плазменного уровня глюкозы — 1 SD [30,9 мг/дл (1,7 мМ/л)], с гликемией через 2 часа после стандартного ПТТГ — 1 SD [23,5 мг/дл (1,3 мМ/л)] с рождением детей выше 90 перцентиля — (RR = 1,38; 95 % 1,32–1,44) [350].

Таким образом, анализ данных, полученных на большом клиническом материале, позволит прийти к однозначному заключению о значениях уровня глюкозы в крови, которые определяют группу беременных женщин, относящихся к высокому риску развития нарушений углеводного обмена во время беременности, а также достичь международного консенсуса по спорным вопросам диагностики и лечения ГСД.

4.5. Менеджмент гестационного сахарного диабета

Гипергликемия у беременной женщины признана основным фактором развития осложнений у матери и плода, получено множество доказательств необходимости лечения ГСД. Сегодня большинство специалистов признают, что раннее выявление ГСД, адекватная коррекция углеводного обмена и тщательный контроль уровня гликемии во время беременности имеют принципиальное значение. Так, N. Langer и соавт. (1990–1999) с помощью множественного рег-

регрессионного анализа показали положительное влияние лечения на исходы беременности ГСД [14] (табл. 4.50).

Таблиц

Исходы беременности у нелеченых и леченых беременных женщин с гестационным сахарным диабетом [14]

Показатель	Нелеченые	Леченые	Беременные	по сравнению с беременными	по сравнению с беременными
Масса плода					
Макросомия					
Большой гестации					
Неонатальная гипогликемия				(
Гипербилирубинемия					
Эритроцитоз				(
Респираторные осложнения					
Дистоция плечевых костей				(
Мертворождение (1 на 1000)				((
Кесарево сечение					

Нелеченые женщины с ГСД (отнесены женщины, у которых диагноз был выставлен в 37 недель гестации) имели худшие исходы беременности со стороны как матери, так и плода. У леченых беременных относительный риск частоты кесарева сечения был статистически значимым. При сопоставлении с помощью множественного регрессионного анализа характеристик беременных с ГСД (леченых и нелеченых) и здоровых показана роль различных факторов, влияющих на течение беременности при определении тактики лечения и отсутствии лечебных мероприятий (табл. 4.51).

По данным P. Li и соавт. (1999), показано, что лечение беременных женщин с ГСД уменьшает частоту макросомии ($p < 0,01$) и развития фетального дистресс-синдрома ($p < 0,05$) [351].

В настоящее время наиболее полные рекомендации по мониторингу ГСД во время беременности представлены специалистами АДА [4, 8–9, 46]. В Республике Беларусь в «Республиканском центре по оказанию эндокринологической помощи беременным» (УЗ «1 ГКБ», г. Минск) накоплен опыт работы акушеров-гинекологов и эндокринологов, основанный прежде всего на рекомендациях ВОЗ, а также других национальных и международных согласительных документах [5, 10, 13, 18, 22, 26, 29, 48].

Таблица 4.51

Множественный регрессионный анализ характеристик леченых и нелеченых беременных с гестационным сахарным диабетом и без диабета [14]

Независимый фактор	Нелеченый (n = 55)		Леченый (n = 111)	
	Число	Процент	Число	Процент
Гестационный возраст плода во время родов, нед.	0	0	0	0
Роды плодом с макросомией в анамнезе	1	1	1	1
Скрининг глюкозы в плазме, мг/дл	0	0	0	0
Тошаковый уровень глюкозы при ПТТГ, мг/дл	1	1	0	0
Способность к деторождению	1	1	1	1
Прибавка массы тела во время беременности, кг	1	1	0	0
Избыточная масса тела (ожирение), кг	1	1	0	0
Число визитов во время беременности			0	0
Возраст, лет	0	0	0	0
Средний уровень глюкозы, мг/дл			0	0
Вид лечения			0	0

Вместе с тем целый ряд вопросов практического менеджмента не имеет единодушной поддержки у специалистов и нуждается в дальнейшем исследовании. В 1995 г. W. Neul и соавт. обратили внимание на то, что беременные с ГСД находятся в худшем положении по сравнению с женщинами с прегестационным СД: их в 2 раза реже госпитализируют в стационарные отделения и в 5 раз — до 20 недель гестации, 7 из 10 женщин впервые получают квалифицированную помощь после 28 недель гестации, у 2 из 5 диагноз ГСД выставляется только после родов [352].

Между тем установлено, что только раннее выявление ГСД, адекватная коррекция углеводного обмена и тщательный контроль уровня гликемии во время беременности имеют принципиальное значение, так как гипергликемия, развившаяся в материнском организме, является основной причиной формирования осложнений беременности. Данные специалистов разных стран, занимающихся проблемой ГСД, и опыт работы «Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным» убедительно показывают, что современный протокол ведения беременной с ГСД должен включать информационную, психосоциальную, нутритивную и медицинскую поддержку. Принципиальное значение придается контролю уровня гликемии, особенно постпрандиальной, коррекция которой при необходимости благотворно сказывается на исходе беременности. Вместе с тем исследователи подчеркивают важность тщательного контроля ситуации, так как неправильная коррекция питания и уровня глюкозы

в крови, низкая для срока гестации масса плода сама по себе может иметь отрицательные последствия для здоровья матери и ребенка.

Наиболее актуальные проблемы в данной области:

- общие стратегии менеджмента;
- мониторинг состояния беременной и плода;
- диетотерапия и физическая активность;
- инсулинотерапия;
- ведение беременности;
- роды и послеродовый период;
- долговременные послеродовые рекомендации для матери и ребенка.

4.5.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В современной акушерско-эндокринологической практике о тактике ведения беременных женщин с ГСД существуют 2 точки зрения:

а) поскольку прегестационный СД и ГСД проявляются различными нарушениями, клинические и поведенческие руководства должны быть разными, что позволяет оптимизировать перинатальные исходы [353];

б) ГСД имеет те же осложнения, что и прегестационный СД, что позволяет унифицировать подходы к их менеджменту [163, 354–356].

Относительно прегестационного СД накоплен определенный практический опыт, выполнены множественные исследования, разработаны национальные и международные руководства, и это является базой для выработки стратегии и тактики менеджмента ГСД. Однако имеется ряд особенностей, которые касаются в наибольшей степени скрининга ГСД. Сегодня сформулированы отдельные положения, согласно которым определяется тактика ведения женщин с ГСД. Вместе с тем существует ряд нерешенных вопросов в этой области. Так, обсуждается проблема недостаточной унификации помощи женщинам с ГСД. В Австралии проведено исследование скрининга и менеджмента ГСД в 544 госпиталях, оказывающих акушерскую помощь населению [341]. Установлено, что руководства по ведению женщин с ГСД используют только 39 % госпиталей, скрининг ГСД проводят 87 % медицинских учреждений, из них 53 % подвергают скринингу всех беременных и 22 % — по показаниям. В различных учреждениях руководствуются разными нагрузочными тестами (50 и 75 г глюкозы). Выявлено, что представления об уровне оптимальной гликемии при адекватном контроле ведения ГСД варьируются. Исследователями сделан вывод об отсутствии консенсуса в практике скрининга. В то же время недавно опубликованные результаты исследования The Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) свидетельствуют о важности регулярного контроля уровня гликемии во время беременности, осложненной ГСД, в отношении исходов гестации как для матери, так и для плода [357].

4.5.2. ГРАДАЦИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

В мировой практике существует несколько классификаций диабета беременных. В разделе 4.1 «Вопросы терминологии и классификации нарушений углеводного обмена» рассмотрены классификации, наиболее применяемые при гестации [4, 5, 7, 9]. В современной медицине используется вариант, предложенный M. Hod (1994), где в комплексе учитывается уровень

кемии, определяется класс нарушения углеводного обмена и возможность развития осложнений при ГСД, а также строится лечебная тактика [25].

Одним из основополагающих принципов, определяющих стратегию ведения беременных женщин, является дифференцированный подход, зависящий от степени выраженности проявлений течения (класса) ГСД. В связи с введением ВОЗ в 1999 г. новых критериев оценки гликемии и с учетом накопленных результатов нами предложены пересмотренные и адаптированные к современным требованиям медицины критерии диагностики и принципы лечения ГСД (табл. 4.52).

Таблица 4.52

**Критерии классификации и принципы лечения гестационного сахарного диабета
(разработаны автором на основе рекомендаций М. Нод)**

Лабораторные показатели гликемии	Лечение
1. Тошачковая $> 3,3 - \leq 5,3$ 2. Нарушение ПТТГ с 75 г глюкозы (1 показатель)	1. Диета (суточная калорийность, подсчет ХЕ) 2. Адекватная физическая нагрузка
1. Тошачковая $\leq 5,5$ 2. Через 2 часа после еды $\leq 7,6$ 3. Нарушение ПТТГ с 75 г глюкозы (2 или 3 показателя)	1. Диета (суточная калорийность, подсчет ХЕ) 2. Адекватная физическая нагрузка
1. Тошачковая $> 5,6 - \leq 6,1$ 2. Через 2 часа после еды: $> 7,6 - \leq 8,0$ 3. Нарушение ПТТГ с 75 г глюкозы (2 или 3 показателя)	1. Диета (суточная калорийность, подсчет ХЕ) 2. Адекватная физическая нагрузка 3. Инсулинотерапия (инсулины короткого действия в инъекциях в сутки)
1. Тошачковая $\geq 6,1$ 2. Через 2 часа после еды $\geq 8,0$	1. Диета (суточная калорийность, подсчет ХЕ) 2. Адекватная физическая нагрузка 3. Инсулинотерапия: интенсивный (базис-болюс – 3 инъекции инсулина короткого действия – 1 инъекция инсулина средней продолжительности)
1. Тошачковая $\geq 7,0$ 2. Через 2 часа после еды $\geq 10,0$	1. Диета (суточная калорийность, подсчет ХЕ) 2. Адекватная физическая нагрузка 3. Инсулинотерапия: интенсивный (базис-болюс – 3–6 инъекций инсулина короткого действия – 2–3 инъекции инсулина средней продолжительности)

Необходимо отметить, что чем выше класс ГСД, тем больше требуется усилий специально подготовленных акушеров-гинекологов и эндокринологов для коррекции клинικο-метаболических нарушений, возникших в организме матери и плода во время гестации, при родах и в послеродовой период.

По нашим данным, из 536 беременных с ГСД класс А диагностирован у 501 (93,47 %) пациентки, класс В — у 35 (6,53 %) человек. Детальная градация ГСД по степени тяжести представлена в табл. 4.53.

Таблица 4.53

Градация гестационного сахарного диабета у обследованных беременных (n = 536)

Класс диабета	Число беременных женщины	
	абс.	%
A ₀	129	24,07
A ₁	306	57,09
A ₂	66	12,31

B ₁	29	5,41
B ₂	6	1,12

У 259 (48,32 %) беременных женщин ГСД впервые был диагностирован во время начальной беременности, у 277 (51,67 %) женщин нарушение углеводного обмена отмечалось в позднюю гестацию. Диагноз ГСД был верифицирован в первом триместре у 58 (10,82 %), во втором — у 366 (68,28 %), в третьем у 112 (20,90 %) пациенток.

4.5.3. ОРГАНИЗАЦИЯ МЕНЕДЖМЕНТА ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Существуют различные организационные подходы к ведению беременных женщин с ГСД

4.5.3.1. Уровень оказания лечебно-профилактической помощи

Наблюдение и лечение женщин с ГСД может проводиться как на уровне первичной медицинской помощи врачом общей практики, участковым врачом-терапевтом, так и на уровне специализированной помощи — эндокринологом, акушером-гинекологом, в том числе в специализированных перинатальных центрах. Обсуждается опыт, и сопоставляются системы оказания помощи беременным с ГСД при нарушениях углеводного обмена на стационарном и амбулаторном этапах, уточняются специфические сестринские (фельдшерские) обязанности, подчеркивая роль партнерства эндокринолога и акушера-гинеколога (табл. 4.54).

Таблица

Результаты исследований стратегий менеджмента гестационного сахарного диабета: где и кто должен лечить

Автор	Исследование	Дизайн	Вывод
B. Seelbach-Gobel	Сравнение эффективности амбулаторного наблюдения и наблюдения в стационаре	Сравнительное рандомизированное исследование	Не наблюдалось достоверных различий в сроке кесарева сечения и срока наблюдения на амбулаторном наблюдении. Не отмечалась макросомия и режа — аномалии плода
M. W. Smits et al.,	Сравнение эффективности помощи: госпиталь, амбулаторное наблюдение медицинским персоналом, традиционное наблюдение акушером-гинекологом	Описательное исследование	Ни один из видов помощи не имел очевидных преимуществ в отношении частоты неблагоприятных исходов беременности, как для матери, так и для плода
E. A. Jackson et al.	Сравнение эффективности помощи врачами общей практики и акушерами-гинекологами в отношении исходов беременности	Сравнительное рандомизированное исследование	Отсутствие достоверных различий в исходах беременности
P. Sunsaneevithayak [283]	Оценка эффективности амбулаторной программы гликемического контроля	Описательное исследование	Программы амбулаторной диеты и инсулинотерапии эффективны для контроля гликемии и позволяют избежать инсулинозависимости

В США ведущая роль отводится врачам общей практики, которые предписывают большинству пациенток диету, регулярные физические упражнения, мониторинг гликемии и регулярные консультации в амбулаторных условиях. По данным К. А. Weller (1997), более 90 % таких пациенток не нуждаются в интенсивной терапии [361]. Е.А. Jackson и соавт. (США, 1996) провели сравнительное исследование эффективности менеджмента ГСД с низким риском врачами общей практики и акушерами-гинекологами в отношении исходов беременности (n = 813). Не установлено различий в исходах беременности за исключением более частого назначения акушерами-гинекологами инсулина (33 % по сравнению с 24 %, p < 0,05) и большего числа случаев кесарева сечения.

ва сечения в группе, наблюдавшейся акушерами-гинекологами (33 % по сравнению с 11 %, $p < 0,05$). Авторы делают вывод, что, несмотря на некоторые различия, достоверной разницы в двух стратегиях нет, если врач общей практики обучен адекватной тактике ведения женщин с ГСД [360].

Известны результаты сравнительного исследования (Германия, Вюрцбург) двух тактик: амбулаторного наблюдения (1982–1987 гг.), когда в домашних условиях почти все женщины проходили мониторинг глюкозы в крови, и стационарного (1987–1993 гг.), где проводился мониторинг с использованием УЗИ, в том числе доплеровского, а также кардиотокографии, окситоцинового стресс-теста. Группы достоверно не различались по уровню гликемии; не наблюдалось достоверных различий по частоте родоразрешения путем кесарева сечения и сроку родов. У амбулаторных пациенток чаще наблюдалась макросомия (25 % по сравнению с 4 %, $p < 0,01$) и реже — аномалии плода (2 % по сравнению с 74 %, $p < 0,05$) [358]. В другом сравнительном исследовании изучалась эффективность стационарной и амбулаторной помощи (наблюдение медицинскими сестрами или традиционное, основанное на посещении акушера-гинеколога). Показано, что ни один из видов достоверно не уменьшает риск неблагоприятных исходов беременности, как для матери, так и для плода [359].

Обсуждается частота, время и целесообразность антенатальной госпитализации женщин с высоким медицинским риском беременности, в том числе с ГСД. По данным D. Vrooten и соавт. (1998), женщин с ГСД госпитализируют реже, чем с прегестационным СД. Причинами стационарного лечения являются отклонения лабораторных показателей, контроль уровня глюкозы, преэклампсия, а также акушерские ситуации. Средняя продолжительность госпитализации составляла 123 часа [362].

В то же время показана польза специализированных учреждений по оказанию помощи женщинам с ГСД. Результаты 10-летнего наблюдения всех беременных в 1,5-миллионной популяции (1985–1995 гг., Северная Ирландия) выявили лучшую организацию наблюдения в региональных перинатальных центрах [363]. В Южно-Африканской Республике в 1992–2002 гг. проведена оценка организации специализированной помощи беременным женщинам с нарушениями углеводного обмена. Данная структура оказалась полезной с учетом исходов беременности; отмечена необходимость обучения медицинских сестер тактике работы с данным контингентом женщин [364].

В Польше получены хорошие исходы беременности у женщин с ГСД в связи с деятельностью в Regional Gynecological-Obstetrical Ward, оказывающего помощь местным специалистам-эндокринологам и акушерам-гинекологами. В 1987–1993 гг. из 25 381 женщины ГСД диагностирован у 175. Все пациентки были включены в образовательную группу, каждая имела программу контрольных визитов к акушеру-гинекологу и эндокринологу, при лечении достигла уровня гликемии, близкого к референтным параметрам. Родоразрешение путем кесарева сечения выполнялось только в 29 (16,6 %) случаях, из них только в 5 — по поводу макросомии; умерло 5 новорожденных [365].

4.5.3.2. Сроки и методы лечения

Существуют 2 принципиальных подхода: активный («агрессивный»), основанный на раннем начале интервенционного лечения, и пассивный. Часть специалистов придерживаются активной тактики ведения, но известны исследования, авторы которых не находят существенных преимуществ интервенционного подхода [338].

Показана польза активной лечебной тактики в отношении перинатальных исходов. Так, по данным P. Li (1999), при лечении беременных с ГСД уменьшается частота макросомии ($p <$

0,01) и фетального дистресс-синдрома ($p < 0,05$) [351]. Существует точка зрения, что хороший контроль уровня гликемии следует инициировать до 34 недель гестации, что уменьшает частоту случаев макросомии. При сравнении двух групп беременных с ГСД, в одной из которых лечение

начиналось до 34 недель гестации («ранняя группа»), а во второй — после 34 недель («поздняя группа»), А. Shushan и соавт. (1997) установили, что частота макросомии в «ранней группе» составила 5 и 11 %, в «поздней группе» — 25 и 29 % ($p < 0,05$). Показано отсутствие различий между группами по виду родоразрешения и оценке новорожденного по шкале Апгар [366]. Исследователи делают вывод о том, что к хорошему гликемическому контролю необходимо стремиться до 34 недель гестации.

Обсуждаются стратегии активного и традиционного ведения женщин с ГСД (табл. 4.5):

Таблица

Результаты исследований стратегий менеджмента гестационного сахарного диабета: когда и как лечить

Ав	Гр	Исследования	Дизайн	Выводы
P. Garner et al	300 беременных	Сравнение эффективности гликемического контроля и рутинного подхода в отношении фетально-неонатальных и материнских исходов беременности	Пилотное проспективное рандомизированное контролируемое исследование	Интенсивное лечение приводит к небольшому эффекту в отношении плода и матери
M. Balsells et al	115 беременных	Исследование эффективности интенсивного лечения ГСД в перинатальном центре	Описательное исследование	Частота осложнений сопоставима с таковой в контрольной группе

Окончание таблицы

Ав	Гр	Исследования	Дизайн	Выводы
Cochrane Pregnancy and Childbirth Group (2002) [369]	223 беременных	Сравнение альтернативных стратегий ведения беременных с ГСД с помощью толерантности к глюкозе	Три рандомизированных контролируемых исследования	Недостаточно данных для заключения об эффективности в лечении беременных с ГСД
A. Shushan et al	117 беременных	Сравнение эффективности раннего (до 34 нед.) и позднего (после 34 нед.) лечения	Сравнительное рандомизированное исследование	Достоверное уменьшение частоты макросомии при раннем лечении
C. L. Bryson et al	15 745 беременными и 8943 без осложнений с ГСД	Влияние пренатальной помощи на развитие осложнений	Популяционное исследование с чашей-контролем	Более тесная ассоциация между ГСД и макросомией у женщин, получивших пренатальную помощь
G. Penza et al	175 беременных	Результаты работы Regional Gynecological-O	Описательное исследование	Положительные результаты в отношении исходов беременности

Так, по данным пилотного проспективного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, проведенного с целью сравнения эффективности строгого гликемического контроля на третьем (специализированном) уровне оказания акушерско-гинекологической помощи и рутинного подхода в отношении фетально-неонатальных и материнских исходов беременности у 300 женщин с ГСД (Канада) установлено, что различия в группах в отношении массы плода, родовой травмы, видов родоразрешения, а также частоты неонатальной гипогликемии и других метаболических нарушений отсутствовали. В группе интенсивного лечения отмечался менее высокий уровень тощаковой и постпрандиальной гликемии после 32 недели гестации и накануне родов. Авторы делают вывод, что интенсивное

ние ГСД дает лишь небольшой положительный эффект в отношении здоровья плода и матери [367].

В Испании результаты программы интенсификации лечения ГСД в региональных центрах оказались успешными в отношении перинатальных осложнений (0,86 %), доли родов после 37 недель гестации (96,5 %), макросомии (7,8 %) и кесарева сечения (26 %), частота которого была сопоставима с таковой у здоровых женщин (25 %) [368].

В базе данных Cochrane Pregnancy and Childbirth Group trials register содержатся сведения о трех рандомизированных контролируемых исследованиях по сравнению альтернативных лечебных стратегий у беременных женщин с нарушением толерантности к глюкозе ($n = 223$) в отношении исходов беременности [369]. Мета-анализ показал отсутствие достоверных различий при лечении интервенционными методами (мониторинг беременности, диетическая регуляция, в ряде случаев — введение инсулина) по сравнению с отсутствием таковых, за исключением снижения риска неонатальной гипогликемии ($RR = 0,25$; 95 % CI 0,07–0,86). Сделан вывод о недостаточном количестве данных для убедительного заключения об эффекте активной позиции в лечении нарушения толерантности к глюкозе. Сведения о ГСД в базе отсутствуют, соответственно нет данных о проводимой лечебной тактике [369].

В исследовании, выполненном в Северной Ирландии, показано, что из 986 родоразрешений у женщин с нарушениями углеводного обмена 753 пациентки получали инсулинотерапию до гестации, 131 беременной инсулинотерапия была назначена впервые во время настоящей беременности и 102 женщины лечились только диетой. Перинатальные осложнения отмечены у 35,8 % женщин, рожавших в местных акушерских учреждениях, в то время как у 28,9 % — в региональных центрах. Отмечен полный контроль уровня глюкозы в документации результатов до беременности и во время настоящей гестации. В региональных центрах только у 160 женщин исследован уровень HbA_{1c} . Отмечено, что результаты исходов беременности у женщин с нарушениями углеводного обмена лучше в региональных специализированных медицинских центрах [363].

В процессе проспективного популяционного исследования (США) изучалась ассоциация между ГСД и индуцированной беременностью гестационной гипертензией у 154 беременных с эклампсией, у 1180 — с тяжелой эклампсией, у 5468 — с мягкой эклампсией, у 8943 — с гестационной гипертензией (контроль — 47 237 беременных без АГ). Установлено, что ГСД ассоциировался

с повышенным риском тяжелой преэклампсии ($OR = 1,5$; 95 % CI 1,1–2,1), преэклампсией средней степени тяжести ($OR = 1,5$; 95 % CI 1,3–1,8), гестационной гипертензии ($OR = 1,4$; 95 % CI 1,2–1,6). Таким образом, ГСД более тесно ассоциировался с АГ, индуцированной беременностью у женщин, которые получали меньшую пренатальную помощь ($OR = 4,2$ для эклампсии и $OR = 3,1$ для преэклампсии, $p < 0,05$) [370].

4.5.3.3. Новые формы организации специализированной медицинской помощи

Существует проект планирования терапии в области телекоммуникаций — информационная система DIABNET, рассчитанная на амбулаторные условия [371–372]. Система предусматривает мониторинг, планирование диетического питания и инсулинотерапию, включая начало лечения инсулином, изменение дозы и режима инсулинотерапии. Каждые 7 дней проводится анализ данных и модификация рекомендаций. По мнению ряда исследователей, образовательные программы должны выполняться не только во время беременности, целесообразно заниматься пропагандой здорового образа жизни в прегравидарный период [373–374].

4.5.3.4. Форма организации медицинской помощи пациенткам с гестационным сахарным диабетом в Республике Беларусь

В целом по республике не отработана единая система оказания помощи женщинам с ГСД. Вместе с тем имеются нормативно-правовые документы, позволяющие адекватно контролировать данную патологию:

- приказ Управления здравоохранения исполкома Минского городского совета народных депутатов № 265 от 17.10.1994 г. «О создании городского центра «Эндокринная патология беременности»;
- приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 257 от 25 октября 2000 г. «О республиканском уровне оказания медицинской помощи»;
- приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 394 от 05.07.2000 г. «Об утверждении Положения о порядке направления на обследование и лечение в Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»»;
- приказ Комитета по здравоохранению Мингорисполкома № 617 от 07.12.2006 г. о создании городского центра «Экстрагенитальная патология и беременность»;
- приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 66 от 05.02.2000 г. «Клинические протоколы динамического наблюдения при физиологически протекающей беременности, ведения физиологических родов, диагностики и лечения болезней беременных женщин, родильниц, гинекологических болезней»;
- учебно-методическое пособие для студентов высших медицинских учебных учреждений, клинических ординаторов, эндокринологов, акушеров-гинекологов, терапевтов «Гестационный сахарный диабет» [92];
- инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 6 августа 2004 года «Скрининг и мониторинг гестационного сахарного диабета (регистрационный № 75-0804), которая включена в сборник инструктивной методической документации «Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний» [89]

4.5.4. НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО НАБЛЮДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С GESTАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Во время беременности с ГСД требуется обязательный контроль необходимых параметров, как у беременной женщины, так и у плода. Общая характеристика периодичности наблюдения пациенток, включенных в исследование, акушером-гинекологом и эндокринологом представлена в табл. 4.56.

Таблица

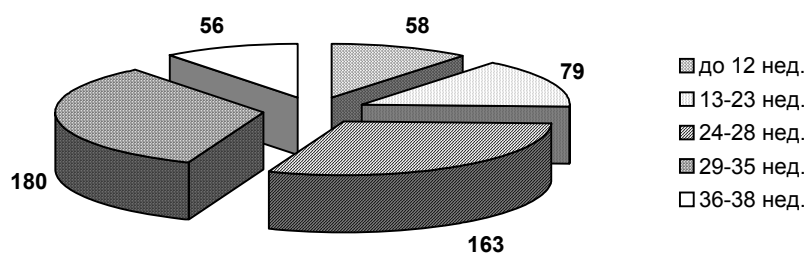
Периодичность наблюдения женщин с гестационным сахарным диабетом

Показатель	Мо	Ч	г
Срок регистрации беременности, недель	8		
Срок установления ГСД, недель	32		
Число визитов к эндокринологу в I триместре	1		
Число визитов к эндокринологу во II триместре	3		
Число визитов к эндокринологу в III триместре	4		
Число госпитализаций в I триместре	1		
Число госпитализаций во II триместре	1		
Число госпитализаций в III триместре	1		

Беременность у обследованных женщин регистрировалась в основном в 7–8 недель (CI 7,33–7,61) гестации. До 12 недель обратилось 533 (99,44 %) пациенток из 536, в сроке 1

недель — 2 (0,37 %) человека и 1 (0,19 %) женщина встала на учет в 23 недели (у последней в 25 недель диагностирован ГСД).

Диагноз ГСД был установлен у 58 (10,82 %) женщин до 12 недель беременности, причем у 1 из них — в 4 недели; данная ситуация, по-видимому, обусловлена тем, что у пациенток имелись недиагностированные до беременности нарушения углеводного обмена. Структура бере-



менных в зависимости от сроков установления ГСД представлена на рис. 4.11.

Примечание [A1]:

Рис. 4.11. Срок беременности, при котором выявлен гестационный сахарный диабет

В самый диабетогенный (24–28 недель) период гестации ГСД выявлен у 163 (30,41 %) человек. Обращает на себя внимание тот факт, что наибольшее число случаев ГСД — 180 (33,58 %) из 536 — выявлено в 29–35 недель беременности; такая ситуация может быть обусловлена постоянной — с момента постановки на учет — работой со всеми беременными с жестким контролем массы тела и рациона питания. Подтверждением этому является выявление 56 (10,55 %, n = 531) случаев ГСД в поздние сроки (36–38 недель) гестации. Между тем у 79 (14,74 %) женщин ГСД установлен в относительно раннем сроке беременности – от 13 до 23 недель, что можно объяснить целенаправленной работой по скринингу ГСД с учетом факторов риска.

В I триместре беременности женщины посещали эндокринолога в большинстве случаев один раз (Me = 1) и лишь небольшая часть из них нуждались в повторных консультациях (Max = 4) для уточнения диагноза и коррекции углеводного обмена. Частота посещений эндокринолога возрастала во II триместре (Me = 2, Max = 6) и достигала максимума в III (Me = 4, Max = 14).

Все 536 наблюдавшихся нами беременных с ГСД нуждались в стационарном лечении и акушерских обследованиях (УЗ «1 ГКБ», г. Минск) в разные сроки беременности. Проанализированы частота и причины госпитализации (всего имело место 1681 эпизод). В табл. 4.57 представлена общая количественная характеристика эпизодов госпитализации.

Таблица 4.57

Частота эпизодов госпитализации беременных с гестационным сахарным диабетом

эпизодов госпитализации за одну беременность	Число госпитализированных беременных и эпизодов госпитализаций, абс.						
	I триместр (n = 536)		II триместр (n = 536)		III триместр (кроме срочных родов)		Весь период беременности
	беременные	эпизоды	беременные	эпизоды	беременные	эпизоды	
1	363	363	320	320	171	171	860
2	2	54	75	150	243	486	690
3					7	2	2
Всего							

В первом триместре гестации имело место 417 (24,85 %) эпизодов госпитализации, то есть около $\frac{1}{4}$ от общего количества. Между тем необходимо отметить, что в данный период бере-

менности было госпитализировано 72,76 % женщин. Таким образом, лишь 146 (27,24 % 536) беременных не имели необходимости в стационарном лечении.

Во втором триместре не были госпитализированы 135 (25,19 %; n = 536) женщины. Эпизод госпитализации имела 401 (25,43 %, n = 1577) пациентка, в том числе по два — 75 (13,99 % 536) человек. До 23 недель гестации госпитализировано 175 (32,65 %), от 24 до 28 недель — (26,68 %), после 28 недели — 13 (2,43 %) человек. Пять эпизодов госпитализации закончи прерыванием беременности в 16, 17, 23, 28, 29 недель гестации, что сопровождалось деком сацией углеводного обмена. Таким образом, беременность продолжалась у 531 женщины.

В третьем триместре для родоразрешения (первичная дородовая госпитализация) с кратно направлено 104 (19,59 %) из 531 женщины. На рис. 4.12 показано количество дород госпитализаций в зависимости от недели гестации.

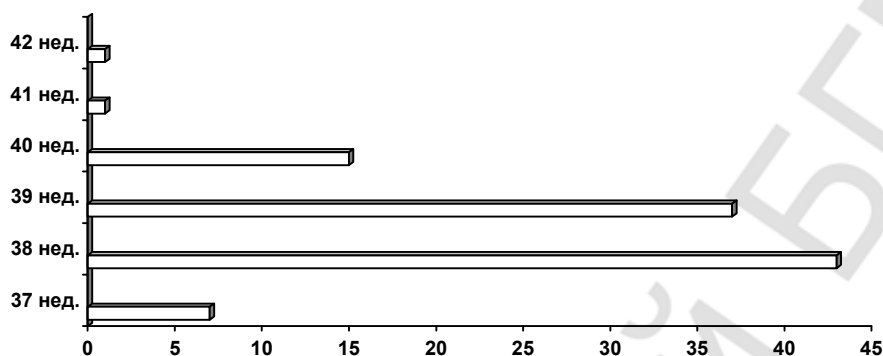


Рис. 4.12. Количество случаев первичной дородовой госпитализации женщин с гестационным сахарным диабетом

Большинство беременных направлялись для родоразрешения в 38 и 39 недель гестации (6,73 %, n = 104) женщины госпитализированы в 37 недель по акушерским показаниям (круп плод к сроку гестации). Остальные 427 (80,41 %, n = 531) беременных госпитализировали родов от 1 до 3 раз (всего 684 эпизода госпитализации), из их числа 177 (41,45 %) женщины однократно, 243 (56,91 %) — двукратно, 7 (1,64 %) человек — трехкратно. Таким образом весь период беременности женщины, вошедшие в исследование, всего имели 1681 эпизод госпитализации. Показанием для стационарного лечения явились акушерские, соматические (внутригенитальная патология) и эндокринологические осложнения, в большинстве случаев — хронические. Систематизация причин госпитализации по триместрам беременности представлена в табл. 4.58.

Во всех триместрах преобладали акушерские показания (69,56 % от 1577 эпизодов), в числе в сочетании с эндокринологическими (12,24 %) и другими экстрагенитальными (6,0 %) заболеваниями. Причины госпитализации, обусловленные акушерской патологией, представлены в табл. 4.59.

Таблиц

Причины госпитализации женщин с гестационным сахарным диабетом

Вид осложнен причина	Количество эпизодов госпитализации, абс. (%)			
	I тр (n)	II тр (n)	III тр (n)	Весь пер гестации (n)
Акушерские (кроме срочны	283	355	459	1097 (69

Экстрагенитальные (кроме чечских)	64 (32	9 (105 (6,
Эндокринологические	10	60 (14	84 (5,3
Акушерские + эндокриноло	24	5 (164	193 (12
Эндокринологические + экс		1 (1 (2 (0,1
Акушерские + экстрагенита	36	23	37	96 (6,0

Таблица 4.59

**Акушерские причины госпитализации обследованных беременных
с гестационным сахарным диабетом**

Причины	Число эпизодов госпитализации, %		
	I тр (n)	II тр (n)	III тр (n)
Угроза прерывания беременности, в том числе:	279	237	48
– угроза выкидыша	279	39	
– угроза преждевременных родов		198	48
Истмико-цервикальная недостаточность		1	
Гестозы, в том числе:	88	7	344
– ранний	88	3 (
– поздний легкой степени		4 (220
– поздний средней степени (в том числе преэклампсия)			81
– поздний, тяжелая форма (в том числе эклампсия)			43
Аntenатальная гибель плода		5	2
Многоводие (по УЗИ)		22	120
Преждевременное излитие околоплодных вод			51

Зарегистрировано всего 1204 эпизода госпитализации (71,62 %, n = 1681), когда у женщин имели место акушерские ситуации. В первом триместре имело место 279 случаев угрозы выкидыша (в 76,02 % эпизодов госпитализации), из них у 23 (8,24 %) женщин — повторные в данный период. Второй доминирующей акушерской патологией был ранний гестоз, который явился причиной 88 (23,98 %) эпизодов госпитализации, в том числе у одной (1,14 %) женщины — двукратно.

Во втором триместре сохранялась высокая частота госпитализаций по акушерским показаниям (n = 272), которые включали угрозу прерывания беременности с преобладанием преждевременных родов (198 случаев; 83,54 %), а также многоводия (8,09 %; n = 22). Реже отмечались гестозы (2,57 %; n = 7), из них поздний — в 4 (1,47 %; n = 272) случаях, в одном эпизоде имела место истмико-цервикальная недостаточность (0,37 %). Как мы упоминали выше, у 5 женщин имела место антенатальная гибель плода, что и стало причиной госпитализации.

В третьем триместре в качестве причин госпитализации преобладали поздние гестозы, в результате которых 298 (56,12 %; n = 531) женщин суммарно госпитализировались 344 раза (всего в течение триместра по разным причинам — 565 эпизодов). Преждевременное излитие околоплодных вод стало поводом для госпитализации у 51 (9,03 %) пациентки, угроза преждевременных родов — у 48 (8,50 %) человек. Зарегистрировано всего 122 эпизода госпитализации (7,26 %; n = 1681), обследованных эндокринологическими нарушениями (причины госпитализации представлены в табл. 4.60).

Таблица 4.60

**Эндокринологические причины госпитализации обследованных беременных женщин
при гестационном сахарном диабете**

Причина	Число эпизодов госпитализации, абс. (%)		
	I триме (n = 34)	II триме (n = 68)	III триме (n = 20)
Гипергликемия	8 (23,5)	64 (94,1)	17 (85,0)
Гипогликемия	1 (2,9)	0	1 (5,0)
Глюкозурия беременных	24 (70,6)	2 (2,9)	1 (5,0)
Гипотиреоз	1 (2,9)	1 (1,4)	1 (5,0)
Тиреотоксикоз	0	1 (1,4)	0

В первом триместре имело место 34 (8,15 %; n = 417) эпизода госпитализации: в 10 случаях (2,4 % от общего числа эпизодов госпитализации в данный период) в качестве самостоятельной причины и в 24 (5,76 %) — в сочетании с акушерской патологией.

Во втором триместре имело место 68 (14,29 %; n = 476) эпизодов госпитализации женщин. При этом 60 беременных госпитализировались по поводу гипергликемии, из них дважды (64 эпизода госпитализации; 13,45 %), причем у двух гипергликемия отмечалась в первом триместре гестации. Следует отметить, что в двух случаях гипергликемия сочеталась с гестозом легкой степени. Еще две женщины госпитализированы по поводу нарушений функции щитовидной железы (0,42 %; n = 476).

В третьем триместре число эпизодов госпитализации вследствие патологии эндокринной системы составило 20 (2,92 %; n = 684) у 17 женщин. Как и в более ранние сроки гестации, доминирует гипергликемия; и только у двух (0,36 %, n = 551) пациенток она была основной причиной госпитализации; в 17 (4,94 %, n = 344) эпизодах гипергликемия сочеталась с поздним гестозом, в том числе у 2 (11,77 %) женщин — с гестозом легкой и у 3 (17,6 %) — средней тяжести. У одной (5,88 %) женщины стационарное лечение было обусловлено патологией щитовидной железы, а именно гипотиреозом.

Экстрагенитальная патология, в том числе в сочетании с акушерской, за весь период гестации явилась поводом для госпитализации в 144 (8,57 %, n = 1681) эпизодах (табл. 4.61).

В первом триместре имело место 38 (9,11 %; n = 417) эпизодов госпитализации, в которых доминировала АГ — 22 (5,28 %) из 417 эпизодов. Следует отметить, что во всех случаях ГСД был выявлен уже на фоне АГ, которая рассматривалась нами как фактор риска развития осложнений гестации. Реже имело место обострение хронического пиелонефрита — у 6 (1,44 %) из 417 женщин, анемия — у 4 (0,96 %; n = 417) пациенток, в единичных случаях — две причины.

Таблиц

Экстрагенитальные причины госпитализации

Причины	Число эпизодов госпитализации, абс.		
	I триме (n = 34)	II триме (n = 68)	III триме (n = 20)
<i>Заболевания сердечно-сосудистой системы</i>			
Артериальная гипертензия (кроме гестозов)	22 (64,7)	34 (50,0)	2 (10,0)
Ревматическая болезнь сердца	1 (2,9)	0	1 (5,0)
Пароксизмальная тахикардия	1 (2,9)	0	1 (5,0)
Экстрасистолия	0	1 (1,4)	0
Врожденный порок сердца	0	1 (1,4)	2 (10,0)
Малые аномалии сердца	1 (2,9)	2 (2,9)	2 (10,0)
Миокардиодистрофия	0	0	2 (10,0)
<i>Заболевания почек и мочевыводящих путей</i>			
Пиелонефрит, в том числе:	6 (17,6)	24 (35,3)	1 (5,0)

– хронический	6 (1)	1 (1)	1 (3)
– гестационный		23 (2)	
Гломерулонефрит		1 (1)	
<i>Заболевания верхних и нижних дыхательных путей</i>			
Острая респираторная вирусная инфекция	1 (2)	4 (4)	
Острый бронхит	1 (2)	2 (2)	
<i>Заболевания органов пищеварения</i>			
Гастрит	1 (2)		
Острый гастроэнтерит		1 (1)	
Острый аппендицит (аппендэктомия)		1 (1)	
<i>Прочие</i>			
Анемия, в том числе:	4 (1)	17 (1)	6 (3)
– железодефицитная	4 (1)	5 (3)	
– гестационная		12 (1)	6 (3)
Соматоформная дисфункция			1 (3)

Во втором триместре отмечено 88 (18,49 %; n = 476) эпизодов госпитализации по экстрагенитальным причинам. Их структура соответствовала такой, которая наблюдалась в первом триместре. Наиболее частая причина — АГ, причем 5 (14,71 %; n = 34) женщин госпитализировались ранее в первом триместре гестации. Заболевание почек и мочевыводящих путей диагностировано у 25 (28,41 %; n = 88) женщин, из них у 4 (16 %; n = 25) человек — в сочетании с акушерской патологией. Заболевания верхних и нижних дыхательных путей послужили причинами 6 (6,82 %; n = 88) эпизодов госпитализаций, из них в одном случае острая респираторная вирусная инфекция сопровождалась угрозой преждевременных родов. По поводу анемии госпитализированы 17 (19,32 %) женщин, из них у 5 (29,41 %) человек имела место железодефицитная и у 12 (70,59 %) — гестационная анемия. У последних отмечено сочетание анемии беременных с угрозой преждевременных родов.

В третьем триместре экстрагенитальная патология как причина госпитализации зафиксирована у единичных пациенток — всего 18 (2,63 %) из 684 эпизодов госпитализации. Десять женщин (55,56 %) страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы, причем у одной на фоне миокардиодистрофии развился гестоз легкой степени; 6 (33,33 %) эпизодов были связаны с гестационной анемией и один (5,56 %) — с обострением хронического пиелонефрита в сочетании с гестозом легкой степени.

Анализ эпизодов госпитализации позволил нам отдельно уточнить причины госпитализации в критические периоды гестации, которые отражены в табл. 4.62.

Таблица 4.62

Причины госпитализаций в опасные периоды беременности женщин с гестационным сахарным диабетом

Причины госпитализации	Число эпизодов госпитализации, аб		
	до 8 (n =	24–28 (n =	30–32 (n =
Угроза прерывания беременности, в том числе:	125 (102 (21 (
– угроза выкидыша	125 (
– угроза преждевременных родов		102 (21 (
Гестозы, в том числе:	56 (8 (128 (
– ранний	56 (
– поздний		8 (128 (
Аntenатальная гибель плода		1 (
Гипергликемия	2 (40 (8 (

Гипогликемия			1 (
Глюкозурия	4 (1 (1 (
Нарушения функции щитовидной железы		2 (1 (
Артериальная гипертензия (кроме гестозов)	7 (20 (1 (
Пиелонефрит, в том числе:	2 (12 (
– хронический	2 (1 (
– гестационный		11 (
Ревматическая болезнь сердца	1 (
Врожденные пороки сердца		2 (
Малые аномалии сердца		1 (
Желудочковая экстрасистолия		1 (1 (
Острая респираторная вирусная инфекция	2 (3 (
Гастроэнтерит		1 (
Анемия, в том числе:	1 (11 (4 (
– железодефицитная	1 (
– гестационная		11 (4 (

До 8 недель гестации у 194 женщин имело место 200 эпизодов госпитализации, что составило 47,96 % от общего числа в первом триместре (n = 417), в связи с угрозой прерывания беременности и ранним гестозом; с другими причинами — в единичных случаях. В 24–28 недель беременности у 140 (26,12 %; n = 536) женщин зафиксировано 193 эпизода госпитализации 40,55 % от общего числа во втором триместре (n = 476), из них 134 (69,43 %) обусловлены шерскими показаниями, 43 (22,28 %) — эндокринологическими ситуациями и 29 (15,03 % экстрагенитальной патологией. В период 30–32 недели гестации в 154 (22,52 %; n = 684) эпизодах у 136 женщин отмечалась госпитализация, обусловленных акушерской, в 8 (5,2 %; n = — эндокринологической симптоматикой и только в 2 (1,30 %; n = 154) экстрагенитальной патологией.

Следует отметить, что из 7 случаев антенатальной гибели плода только один произошел в опасный период (28 недель). Можно полагать, что госпитализация в критические сроки позволила продолжить гестацию и улучшить ее исходы.

Таким образом, помощь беременным женщинам с ГСД на амбулаторном этапе включает регулярный мониторинг с участием врача-эндокринолога, акушера-гинеколога и при необходимости других специалистов. Беременные женщины с ГСД нуждаются в повторных госпитализациях в связи с наличием осложнений течения беременности на фоне акушерских ситуаций, эндокринологической патологии и экстрагенитальных заболеваний. Основной причиной госпитализации в любой из периодов была акушерская патология, реже отмечалась эндокринологическая и в единичных случаях — экстрагенитальная. На такую же особенность ГСД указывают и другие исследователи.

4.5.5. МОНИТОРИНГ ГЛИКЕМИИ МАТЕРИ

По данным J. Lernerq (2003) успех течения беременности зависит от поставленных клинически достигаемых целевых уровней гликемии [336]. Подчеркивается роль контроля уровня глюкозы в крови при гестации, позволяющего снизить риск фетальных отклонений и перинатальных осложнений [375]. Недавно опубликованные результаты The Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women свидетельствуют о важности строгого контроля уровня гликемии во время беременности, осложненной нарушением углеводного обмена в отношении исходов, как для матери, так и для плода [357].

Кто и когда должен определять уровень гликемии при ГСД. Оптимальная частота контроля уровня гликемии не определена. Утренний ранний (тощаковый, базальный) забор крови может не выявить гипергликемию, поэтому у беременных постпрандиальное тестирование предпочтительнее тощакового. Для адекватного контроля следует определять постпрандиальный (в течение суток) уровень глюкозы в крови. Так, в общей практике США (2003) рекомендуется измерять уровень глюкозы во время беременности 4 раза в сутки [376].

Важное значение придается самоконтролю уровня гликемии. На The Third International Workshop Conference (1998) было отмечено, что самоконтроль уровня глюкозы в капиллярной крови служит приемлемым методом, позволяющим женщине участвовать в лечении, и может быть полезен при невысоком классе ГСД, не требующем инсулинотерапии, хотя обоснованность и логичность этого подхода формально не доказаны [377].

Имеется точка зрения, что частота определения уровня глюкозы в крови определяется классом ГСД и в первую очередь зависит от факта лечения инсулином. Показано, что контроль уровня постпрандиальной гликемии у беременных с ГСД, получающих инсулинотерапию, полезнее, чем тощаковое определение, и имеет перед ним приоритет, то есть подходит для контроля уровня глюкозы в крови, при этом коррелирует с неонатальной гипогликемией, макросомией и частотой кесарева сечения [378]. В процессе многоцентрового исследования (Perinatal Division, WHO Collaborating Center, USA; Rabin Medical Center, Israel) проводилось сравнительное изучение гликемического профиля при постоянном (в течение 72 часов) и самостоятельном (6–8 раз в день) контроле у 57 женщин с ГСД с целью возможного изменения стратегии лечения [379]. Женщины отмечали время приема пищи, введение инсулина и эпизоды гипогликемии. Израильская группа включала 47 пациенток, из которых 23 соблюдали предписанную диету, 24 — диету в сочетании с инсулином; все американские пациентки получали инсулинотерапию. Установлено, что среднее время периодов гипергликемии, не замеченных женщинами, при самостоятельном контроле составило 132 ± 31 мин/день (Израиль), 78 ± 13 мин/день (США) в группах, получавших инсулин, и 94 ± 23 мин/день в группе лечившихся только диетой (Израиль). Ночные эпизоды гипогликемии были зарегистрированы у 14 израильских пациенток (все лечились инсулином) и 8 американских. Всем женщинам на основании полученных результатов были изменены режимы инсулинотерапии. Сделан вывод о том, что постоянный мониторинг гликемии помогает оптимизировать инсулинотерапию, в то время как при эпизодическом контроле пропускаются эпизоды постпрандиальной гипергликемии и ночные гипогликемические реакции.

В одном рандомизированном исследовании влияния вида мониторинга гликемии (постпрандиального по сравнению с тощаковым) у беременных с ГСД, получавших инсулин, оценивались исходы беременности. Авторы показали, что контроль постпрандиальной гликемии ассоциировался с меньшей массой плода (3469 vs 3484 г; $p = 0,01$), а также меньшим числом случаев кесарева сечения (12 vs 42 %; $p = 0,04$) [376].

В то же время нет доказательств необходимости частого мониторинга гликемии у женщин с ГСД, корригируемым только диетой: им достаточно 4-кратного измерения гликемии 2 дня в неделю, при выявлении увеличения частоты отклонения уровня глюкозы — более интенсивный контроль [380].

В исследовании D. K. Tugok и соавт. (2003) сравнивалась эффективность коммуникаций пациентки и врача. Не установлено различий в методах сообщения результатов анализа глюкозы в крови с помощью модема или по телефону; телекоммуникации признаны удовлетворяющими потребности в общении с беременными женщинами [376].

Согласно разработанным нами рекомендациям на основании многолетнего клинического опыта можно заявить, что контроль уровня гликемии является обязательным у женщин с Г проводится перед завтраком, обедом, ужином и перед сном; дополнительно — при появлении гипергликемических и гипогликемических состояний: во время каждого эпизода и через 2 часа после приема пищи, а также в 1–3 часа ночи и 5–6 часов утра. Результаты отмечаются в дневнике самоконтроля и медицинской документации. В табл. 4.63 представлены целевые значения уровня гликемии для беременных с нарушениями углеводного обмена.

Ежедневное самостоятельное определение уровня глюкозы в крови с внесением результатов в дневник самоконтроля считается более предпочтительным по сравнению с периодическим контролем в условиях поликлиники, так как позволяет пациентке, прошедшей обучение «Школе диабета», быстро внести необходимую коррекцию в питание и изменения — в лекарственную терапию.

Таблиц

Целевые значения уровня гликемии для беременных женщин с нарушениями углеводного обмена [4]

Условие анализа	Референтные значения, мМ/л		Частота контроля
	в цельной капиллярной крови	в плазме венозной крови	
Натощак	4,0–5,2	4,4–5,9	Ежедневно
Перед приемом пищи	4,0–5,8	4,4–6,1	Ежедневно
Через 1 час после еды	Не более 7	Не более 8	По показаниям
Через 2 часа после еды	Не более 6	Не более 7	По показаниям
Перед сном	5,5–5,8	6,1–6,4	Ежедневно
В 3 часа ночи	5,0–5,5	5,5–6,1	По показаниям

В нашей практике женщинам с ГСД наряду с самоконтролем уровня гликемии в домашних условиях при визите к эндокринологу дополнительно проводилось исследование глюкозы в крови лабораторным способом. В табл. 4.64 представлены сравнительные данные по уровню глюкозы в зависимости от метода забора крови в разные триместры беременности.

Таблиц

Сравнение уровней базальной гликемии у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом при разных методах исследования

Уровень глюкозы	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
В капиллярной крови _I			9,4						
В плазме _I			4,3						
В капиллярной крови _{II}			5,6						
В плазме _{II}			5,2						
В капиллярной крови _{III}			5,6						
В плазме _{III}			5,3						

Примечание: I, II, III — первый (второй, третий) триместр гестации

Сравнение уровня глюкозы в капиллярной крови и плазме у обследованных нами женщин позволило выявить различия гликемии, которые отвечают общим закономерностям уровня глюкозы для капиллярной и плазмы венозной крови.

4.5.5.1. Мониторинг других параметров

Во время беременности женщине с ГСД необходим контроль биохимических показателей, в первую очередь уровня атерогенных липидов и печеночных трансаминаз, кетоновых тел и микроальбуминурии (протеинурии), параметров АД и прибавки массы, а также акушерско-гинекологических показателей.

В стационарных и поликлинических подразделениях УЗ «1 ГКБ» г. Минска, занимающихся оказанием специализированной медицинской помощи и имеющих большой клинический опыт работы с беременными женщинами с нарушениями углеводного обмена, при первом визите пациентки по поводу беременности выполняются обследования согласно клиническим протоколам, принятым в акушерско-гинекологической службе республики [381], и дополнительно — разработанного нами календарного мониторинга клинических и лабораторных исследований (табл. 4.65).

Таблица 4.65

Календарь мониторинга клинических и лабораторных параметров при гестационном сахарном диабете

Показатель	Значение	Частота контроля
HbA _{1c} , %	4,0–6	1 раз в 4–6 недель
Фруктозамин, мкМ/л	До 28	Исходно и через 2 недели после изменения схемы инсулинотерапии
ОХС, ммМ/л	До 4	1 раз в триместр
Триглицериды, ммМ/л	До 1	1 раз в триместр
ХС ЛПВП, ммМ/л	Выше	1 раз в триместр
ХС ЛПНП, ммМ/л	До 2	1 раз в триместр
Креатинин (мочевина), ммМ/л	0,04–0,08 (0,1–0,15)	1 раз в триместр
Общий белок (альбумин), г/л	58–85 (20–30)	1 раз в триместр
Сывороточное железо (ферритин), мкмоль/л	10,7–21,5 (10–20)	1 раз в триместр
Са ²⁺ , ммМ/л	1,16–1,3	1 раз в триместр
Калий, ммМ/л	3,3–4	1 раз в триместр
Натрий, ммМ/л	132,0–140	1 раз в триместр
Билирубин, ммМ/л	3,0–14	1 раз в триместр
АсАТ; АлАТ, ммМ/л	1,0–21,0; 1,0–21,0	1 раз в триместр
Глюкозурия	–	1 раз в 4 недели
Кетоновые тела (ацетон)	–	1 раз в 2 недели
Микроальбуминурия, мг/сут (мкг/мин)	30–300 (20–30)	1–2 раза в триместр
Протеинурия	–	1 раз в 2 недели
Общий анализ мочи	Без отклонений	1 раз в 4 недели
Культуры мочи и определение чувствительности к антибиотикам	–	1 раз в триместр (при необходимости)
Диурез, л/сут	1,5–2	1 раз в 2 недели
Измерение АД в горизонтальном и вертикальном положении, мм рт. ст.	Не более 140/90	2 раза в неделю
Измерение массы тела, кг	Зависит от срока беременности	1 раз в неделю
Эпизоды гипогликемии	–	Постоянно фиксировать в дневнике самоконтроля

С учетом литературных данных и результатов собственного исследования степень пенсации ГСД в разные trimestры гестации целесообразно оценивать по уровню гликированных белков — HbA_{1c} или фруктозамина с обязательным мониторингом уровня гликемии в течение суток. В табл. 4.66 представлены результаты исследования HbA_{1c} и фруктозамина обследованных женщин с ГСД.

Относительно HbA_{1c} следует отметить, что в первом триместре 95 % значений находились в пределах референтного интервала (4,82–5,16 %), то есть не превышали 6,0 %. Между отдельными случаями было зарегистрировано повышение его значений с максимальным уровнем 7,1 %. С течением гестации отмечен рост уровня HbA_{1c} с выходом 95 % CI значений за пределы допустимого для беременных женщин уровня, причем в отдельных случаях показатель превышал 8,0 % и 10,0 %. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении уровня фруктозамина.

Таблица

Уровень гликированных белков и фруктозамина у женщин с гестационным сахарным диабетом

Показатель	95 %
HbA _{1cI} , %	4,82
HbA _{1cII} , %	5,84
HbA _{1cIII} , %	5,95
Фруктозамин _I , мкМ	272,340
Фруктозамин _{II} , мкМ	315,153
Фруктозамин _{III} , мкМ	321,849

Примечание: I, II, III — первый (второй, третий) триместр гестации

Определение глюкозурии во время беременности не является достаточно информативным тестом, так как во время гестации меняется порог прохождения глюкозы. Однако определение уровня глюкозы в моче служит диагностическим параметром, указывающим на необходимость определения уровня гликемии. Контроль кетоновых тел в моче (ацетону) может быть полезен при оценке рациона питания с целью уточнения достаточности энергетической ценности потребляемой пищи и углеводов, особенно при их ограничении во время беременности [9].

Беременной женщине с ГСД необходимо контролировать массу тела каждую неделю гестации обязательно отмечая ее в дневнике самоконтроля, а также в медицинской документации при каждом посещении акушера-гинеколога и эндокринолога при амбулаторном наблюдении.

Следующий параметр, на который необходимо обращать внимание — контроль уровня АД. В таблице 4.67 представлена характеристика АД в динамике у обследованных беременных женщин.

Анализ полученных нами данных позволил систематизировать беременных женщин по уровню АД (табл. 4.68).

Таблица

Распределение женщин с гестационным сахарным диабетом по уровню артериального давления (n = 536)

Уровень АД	Число беременных	
	% от общей	% от числа беременных
Нормальное	73,1	–
Нормально высокое	13,6	–
Артериальная гипертензия I ст.	11,1	84,51
Артериальная гипертензия II ст.	1,4	11,27
Артериальная гипертензия III ст.	0,5	1,41

Из числа обследованных беременных женщин во время первого визита к врачу у 4 (0,75 %) выявлен минимальный уровень АД (100/60–70 мм рт. ст.); в 1 (0,19 %) случае АД составляло 190/120 мм рт. ст. и потребовало пересмотра тактики антигипертензивной терапии.

Таблиц

Показатели артериального давления у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом

Показатель		95 %	Мо (число пац				
во время первого визита, мм рт. ст.		120,75	115 (1				
во время первого визита, мм рт. ст.		76,00	70 (22				
, мм рт. ст.		116,58	110 (1				
, мм рт. ст.		72,36	70 (26				
, мм рт. ст.		116,72	110 (1				
, мм рт. ст.		71,33	60 (14				
, мм рт. ст.		120,69	120 (1				
, мм рт. ст.		77,82	80 (21				

Отформатировано:
Шрифт: 11 пт

Примечание: I, II, III — в 1-м, 2-м, 3-м триместре гестации

Мы считаем, что при выявлении у беременной женщины значения АД, превышающего 120/75 мм рт. ст., требуется его повторное измерение в течение суток (утром, перед обедом и ужином, а также перед сном и при ухудшении состояния). Мониторинг уровня АД, а также определение протеинурии необходимы для идентификации гипертензивных расстройств и решения вопроса о целесообразности медикаментозного лечения. В таких ситуациях беременным женщинам рекомендовано ограничивать потребление поваренной соли до 3 г в сутки, так что на практике пища обычно не подсаливается. При превышении уровня АД 130/80 мм рт. ст. назначают антигипертензивные препараты (метилдопа, антагонисты кальциевых каналов) с обязательным контролем уровня систолического и диастолического АД, а также частоты сердечных сокращений. Необходимо усилить контроль за состоянием женщины в случае вероятности возникновения нарушений развития плода, особенно при уровне базальной гликемии более 5,5 ммМ/л (100 мг/дл), повышении АД выше 130/80 мм рт. ст. или при перенашивании [382].

4.5.6. МОНИТОРИНГ ПЛОДА

Ведущее место при мониторинге плода отводится оценке его размеров и уточнению наличия пороков развития. Для выявления макросомии основное значение имеет фетальная биометрия. Исследователи проводили изучение диагностической значимости различных тестов, большинство из которых основаны на УЗИ отдельных частей плода с определением толщины кожной складки над бицепсом и субскапулярной кожной складки, толщины абдоминального слоя жира и межжелудочковой перегородки сердца в разные сроки гестации (табл. 4.69) [383].

Таблица 4.69

Значимость методов определения макросомии у беременных женщин по данным разных авторов

Тест (метод)	Диагностическая значимость	Литературный источник
Толщина кожной складки над бицепсом	Не информативен	H. Nasrat et al., 1997 [383]
Толщина субскапулярной кожной складки (УЗИ)	Не информативен	H. Nasrat et al., 1997 [383]
Толщина абдоминального слоя жира	Наиболее информативен	H. Nasrat et al., 1997 [383]
Окружности живота плода (УЗИ)	Информативен	S. Rigano et al., 2000 [384]
Толщина межжелудочковой перегородки сердца (УЗИ)	Недостаточно информативен	M. Small et al., 2001 [385]
	Не информативен	H. Nasrat et al., 1997 [383]
	Недостаточно информативен	M. Bethune, 2002 [386]
Расчет общего индекса жира	Информативен	H. Nasrat et al., 1997 [383]
Расчет общей массы жира	Информативен	G. Larciprete et al., 2003 [387]
Расчет массы тела	Недостаточно информативен	C. Combs et al., 2000 [388]

Наиболее чувствительным и часто используемым признаком макросомии у больных ГСД была толщина абдоминального слоя жира (по сравнению с толщиной межжелудочковой перегородки сердца и окружностью живота) в начале третьего триместра беременности. Оценка окружности живота плода в начале данного триместра может помочь выявить случаи риска макросомии при отсутствии инсулинотерапии у матери. Такое исследование наиболее информативно, если уровень базальной гликемии не превышает 5,5 ммМ/л (100 мг/дл) [386]. В настоящее время в клинической практике используют расчетные показатели, включающие определение общей массы плода, общего индекса жира. Вместе с тем специалисты считают, что УЗИ не всегда дает точную информацию о массе тела плода; точность по данным разных авторов состав-

ляет 24 %, специфичность — 60–85 % [389]. Определение асимметричного роста плода по данным УЗИ в начале третьего триместра беременности может помочь выявить случаи, когда возможность улучшить состояние плода назначением матери адекватной инсулинотерапии [2, 390]. Рандомизированное исследование роли раннего ультразвукографического мониторинга плода в 28–32 недели (окружность живота) по сравнению с поздним (после 32-й недели) позволяет своевременно (до увеличения окружности более 75 перцентилей) начать терапию инсулином и статистически значимо уменьшить риск развития макросомии (33,33 % vs 71,43 % 0,05) [391].

Имеются данные, что фетальная плацентарная гемодинамика ассоциируется с частотой ринатальных осложнений, и ее оценка (доплерография) может быть использована как метод наблюдения за женщинами с ГСД в отделениях интенсивной терапии [392].

4.5.7. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Выбор лечебной тактики при ГСД базируется на степени выраженности нарушений водного обмена и заключается в поддержании нормальных параметров уровня гликемии в материнском организме. Принципами лечения ГСД являются: рациональное питание, адекватная физическая нагрузка, при необходимости — назначение лекарственных средств (инсулин) [2, 5, 9, 87].

4.5.7.1. Рациональное питание

Питание рассматривается в качестве краеугольного камня терапии ГСД. Золотым стандартом служит рациональное питание, которое включает такие необходимые аспекты, как обеспечение оптимального статуса питания развивающегося плода и беременной женщины с поддержанием эугликемии в материнском организме с помощью сбалансированной диеты, а также, соответствующего семейной привычке. Учитывая, что основным принципом терапии является нормализация уровня постпрандиальной гликемии, беременным необходима адекватная диета, которая должна способствовать предотвращению или замедлению развития гипогликемии [9, 59, 103]. Идеальная диета для беременных с ГСД остается предметом изучения.

Основные рассматриваемые диетические рекомендации:

- энергетическая ценность пищи;
- прибавка массы тела во время беременности;
- регулирование потребления углеводов;
- роль белков;
- ограничение жиров и влияние дополнительного введения полиненасыщенных жирных кислот;
- первичная роль питания в качестве лечебного фактора ГСД.

Рациональное питание нуждается в индивидуализации для каждой женщины, а также активном участии женщины в процессе лечения. Основные проблемы — роль макронутриентов в развитии ГСД и коррекция питания как отдельно, так и в сочетании с физической активностью и инсулинотерапией как лечебным фактором.

Общие принципы питания беременных. Все женщины с ГСД должны пройти консультацию по рациональному питанию. Правильно составленный рацион и режим приема пищи способствуют достижению и поддержанию нормальных целевых уровней гликемии, в то же время обеспечивают энергией, макро- и микронутриентами для нормального протекания беременности. Критерием рациональной диетотерапии должна являться физиологическая прибавка массы

в течении гестации, поскольку данный параметр влияет на массу новорожденного, что в свою очередь признается важным показателем его здоровья.

Рациональное питание во время беременности должно включать прием нерафинированных углеводов, а также достаточного количества клетчатки, белков и жиров [18, 32]. Рекомендована индивидуализация диетотерапии в зависимости от массы тела и роста женщины. Запрещается употребление сахарозаменителей и некалорийных подсластителей. Дополнительно назначают витаминно-микро-элементные комплексы, разрешенные для беременных женщин, фолиевую кислоту (400–800 мкг/сут) и препараты калия йода.

Вместе с тем в систематическом обзоре Cochrane Pregnancy and Childbirth Group trial register, содержащем мета-анализ 4 рандомизированных исследований, показана недостаточность доказательств влияния первичной диетотерапии у женщин с ГСД [393].

Прибавка массы тела во время беременности. Прибавка за весь период гестации составляет 8–10 кг, однако величина оптимального увеличения массы тела является индивидуальной, зависящей главным образом от роста и массы женщины до беременности (табл. 4.70).

Таблица 4.70

Оптимальная прибавка массы тела за время беременности [106]

Исходная масса тела	ИМТ до беременности	Прибавка массы тела
Низкая масса тела	19,8	До 12 кг
Нормальная масса тела	18–24	10–12 кг
Ожирение	29	7–8 кг

У женщин с ГСД чрезмерным считается увеличение массы более чем на 1 кг в месяц в первом триместре и более чем на 2 кг — во втором и третьем триместрах гестации. В практической медицине более важным является определение изменения массы не за весь срок гестации или по триместрам, а за неделю. Нормальная прибавка массы за неделю в первом триместре беременности составляет 80–170 г, во втором и третьем — 300–460 г. Большинство пациенток с ГСД набирают более 900 г в неделю, что способствует нарушению метаболических процессов в организме матери. Необходимо акцентировать внимание на том, что снижение темпов увеличения массы до 450 г в неделю позволяет поддерживать уровень гликемии в пределах референтных интервалов [7, 8, 18]. Исследователи считают, что чрезмерная прибавка массы тела за определенный период беременности является косвенным признаком развития ГСД.

Специалисты, работающие с беременными, должны учитывать, что женщины с выраженной степенью ожирения до беременности длительное время в первом триместре гестации не набирают массу или у них регистрируется незначительный прирост, меньше допустимых величин. При комплексной оценке состояния беременной (достаточная суточная энергетическая ценность рациона, отсутствие ацетонурии), данная ситуация не должна вызывать беспокойство.

Динамика прибавки массы тела у обследованных нами беременных женщин с ГСД представлена в табл. 4.71 (градуация сроков беременности проведена с учетом важности каждого периода для коррекции питания).

Таблица 4.71

Динамика изменения массы тела у беременных с гестационным сахарным диабетом

Срок ко		95							
Ко времени поста		0,6							
До 12 недель		1,6							
12–23 недели		2,8							
24–28 недель		2,7							
29–33 недели		2,3							
34–38 недель		2,2							
39–40 недель		0,8							
За весь период бер		12,1							

При постановке на учет по беременности у 194 (36,19 %) женщин выявлено снижение сы тела по сравнению с прегравидарным периодом в среднем на 710 г (95 % CI 660–760) за раннего токсикоза и ограничения пищевого рациона.

За период беременности у большинства обследованных нами женщин отмечена прир массы — от минимальной 800 г до максимальной 24 кг ($X \pm \sigma = 12,52 \pm 3,99$ кг). Несмотря широкий диапазон динамики массы тела у 95 % пациенток увеличение массы составило 1: 12,86 кг (95 % CI) и было близким к целевому, что обусловлено адекватным выполнением комендаций по питанию и двигательной активности. Стратификация пациенток по вели прибавки массы тела более 7 кг без учета исходной массы тела за период гестации представ на рис. 4.13.

Таким образом, масса увеличилась на 7–8 кг у 28 (5,22 %) женщин, 10–12 кг — у 88 (%), 18–19,9 кг — у 26 (4,85 %) и более чем на 20 кг — у 8 (1,49 %).

У 5 женщин (0,93 %) за время гестации произошло снижение массы тела. Лишь у 1 (%) беременной с ожирением I степени масса тела снизилась за счет рационального питани остальных 4 снижение произошло на фоне антенатальной гибели плода.

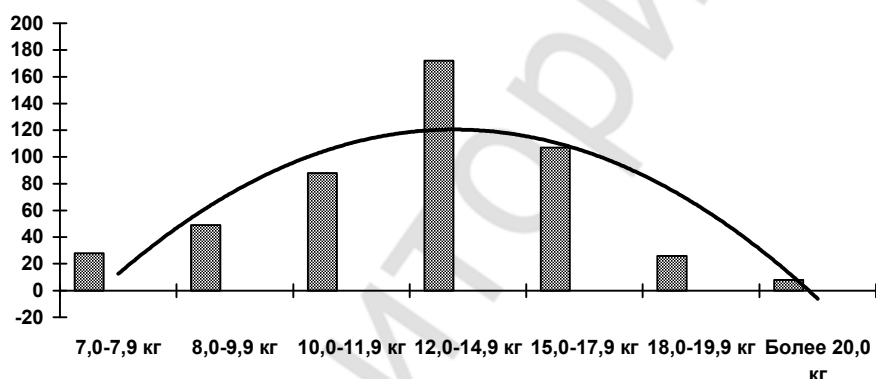


Рис. 4.13. Прибавка массы тела более 7 кг у женщин с гестационным сахарным диабетом

Часто после выявления ГСД за счет клинико-метаболических изменений в организме женщины с ожирением до беременности замедляются темпы нарастания массы ла. Это состояние может продолжаться около 2 недель. Наши практические наблюдения твердили, что это явление безопасно, если не сопровождается развитием кетоза, а также к цидоза. Другие исследователи утверждают, что тщательное обследование беременной же:

ны, направленное на выявление кетоза, с последующей коррекцией диетой, необходимо в том случае, если масса тела не увеличивается спустя 2 недели после выявления ГСД и начала рациональной диетотерапии [5, 24, 51].

Энергетическая ценность пищи. Она должна быть рассчитана так, чтобы у беременной не было потери массы тела. Существуют различные точки зрения на особенности регуляции энергетической ценности пищевого рациона. АДА рекомендует диету, адекватную потребностям беременности, с ограничением количества углеводов до 35–40 % от суточной калорийности [376]. Ограничение энергетической ценности пищи следует выполнять с осторожностью; в 2 исследованиях было показана взаимосвязь между подъемом уровня кетоновых тел в сыворотке крови матери и снижением психомоторного развития, а также IQ в возрасте от 3 до 9 лет у детей, рожденных матерями с ГСД [394–395].

Есть и другие мнения об особенностях питания при ГСД. Так, D. Thomas-Dobersen (1999) предлагает считать основой при расчете суточной калорийности диеты 30 ккал/кг идеальной массы тела (или массы тела до беременности) в первом триместре, 36 ккал/кг — во втором и 38 ккал/кг — в третьем триместре. В дальнейшем эти показатели могут меняться в зависимости от прибавки массы тела, аппетита женщины, наличия или отсутствия кетоза [396]. Однако исследования, проведенные L. Jovanovich-Peterson и С. М. Peterson (1990), свидетельствуют, что выполнение таких диетических рекомендаций приводит к значительной прибавке массы тела за период беременности и способствует развитию стойкой постпрандиальной гипергликемии, которая у 50 % пациенток требует назначения инсулинотерапии. Авторами предложено снижение энергетической ценности суточного рациона от 30 ккал/кг при исходно нормальной массе тела (ИМТ 18,5–24 кг/м²) до 24 ккал/кг при избыточной (ИМТ 24–30 кг/м²) и до 12 ккал/кг при ожирении (ИМТ > 30 кг/м²) [21]. Дальнейшие исследования показали, что снижение на 50 % калорийности суточного рациона при ГСД и ожирении (до 1200 ккал/сут) приводит к развитию кетонемии и кетонурии, что может оказать негативное влияние на развивающийся плод [7, 397]. АДА и большинство специалистов-диетологов предлагают начинать диетотерапию при ГСД с 2000–2500 ккал/сут (30 ккал/кг при фактической массе тела женщины либо 30–35 ккал/кг при идеальной массе) [1, 398]. Однако согласно нашим данным при снижении суточной энергетической ценности рациона независимо от исходной массы женщины существует возможность неблагоприятного воздействия на развивающийся плод, что требует осторожного отношения к таким рекомендациям и тщательного контроля за течением беременности. В исследовании, выполненном S.C. Couch и соавт. (1998), показано, что для женщин с ожирением рекомендуется редукция калоража на 30–33 % от идеальной суточной калорийности (25 ккал/кг реальной массы в сутки), что способствует снижению гипергликемии и концентрации ТГ в плазме крови без повышения уровня кетоновых тел [263].

Таким образом, обобщая литературные данные и используя собственный клинический опыт работы с данным контингентом пациенток, мы рекомендуем формировать рацион с учетом суточной калорийности пищи из расчета 25–30 ккал/кг/сут с учетом ИМТ тела до беременности. При избыточной массе тела во втором и третьем триместрах беременности суточный рацион необходимо снизить до 25 ккал/кг/сут (около 2000 ккал/сут), но не выше 1800 ккал/кг/сут, поскольку резкое ограничение калорий во время гестации недопустимо из-за риска развития кетоацидоза. Калорийность менее 1800 ккал/кг/сут отрицательно сказывается на функции фетоплацентарного комплекса и может вызвать клинико-метаболическую декомпенсацию течения ГСД. В то же время снижение суточной калорийности диеты у тучных женщин на 33 % (до 1800 ккал/сут) приводит к уменьше-

нию частоты развития макросомии, не вызывает кетонемии и не имеет отрицательных последствий для организма женщины и плода.

Распределение энергетической ценности между белками, жирами, углеводами в дне рациона беременных с ГСД также является важным аспектом диетотерапии. В настоящее время существуют 3 основных подхода к диете, направленной на достижение эугликемии при нарушении углеводного обмена, и все исследователи сходятся во мнении, что контроль уровня глюкозы в крови беременных женщин является важным аспектом [396, 399–400].

Первый тип диеты включает потребление малого количества углеводов, достаточного белка и большого — жиров (35–40 % углеводов, 20–25 % белков, 35–40 % жиров). При использовании таких рекомендаций достижение эугликемии у большинства пациенток невозможно при применении инсулинотерапии. Распределение углеводов по приемам пищи (завтрак, обед, ужин) соответственно 33–45 %; 45–50 %; 40–50 %) позволяет добиться улучшения гликемического контроля [21]. Такое соотношение пищевых ингредиентов наиболее распространено в современной клинической практике.

Второй тип диеты включает много углеводов, достаточно белков и мало жиров (55 % углеводов, 25 % белков, 20 % жиров). С целью компенсации углеводного обмена у большинства беременных женщин при данном рационе питания назначается инсулинотерапия [401].

Третий тип диеты включает много углеводов с низким гликемическим индексом, малое количество белков и жиров (55–60 % углеводов, 17–19 % белков, 20–25 % жиров) [402]. Употребление углеводов с низким гликемическим индексом (ГИ) наряду с физическими упражнениями, по мнению авторов, должно способствовать снижению постпрандиальной гликемии. Однако непосредственно при ГСД эта диета не тестировалась и поэтому не может быть рекомендована [3, 10, 21, 74, 402].

Известны результаты ряда исследований эффективности различных диетических подходов в отношении контроля гликемии, потребности в инсулинотерапии, течения и исходов беременности (табл. 4.72)

Таблица

Результаты исследований разными авторами эффективности коррекции питания

Авт	Г	Исследов	Ди	Вывод
Y. Wang et al.,	Женщины с ГСД и НТГ	Дополнительное введение обогащенных ЖК	Нерандомизированное	Уменьшение частоты интолерантности к глюкозе в течение беременности
C. A. Major et al.	Женщины с ГСД, контроль	Диета с низким (< 42 %) в сравнении с 42–50 % содержанием углеводов	Нерандомизированное	Положительный эффект в отношении уровня постпрандиальной гликемии, потребности в инсулинотерапии, частоты случаев кесарева сечения, лопельвикальной диспропорции
A. Rae et al., 2007	Беременные с ожирением	Диета с ограничением энергии (6579 vs 6840 vs 1636 ккал)	Рандомизированное	Не обнаружено негативных последствий диеты Не изменилась частота инсулинотерапии и уменьшения дозы инсулина Не изменилась средняя масса тела
Cochrane Pregnancy Birth Group trial	Пациентки с ГСД, включая	Первичная диетотерапия	Мета-анализ (4 рандомизированных)	Недостаточно доказательств в пользу диетической терапии в отношении нарушения метаболизма глюкозы

T. M. Saldana et al.	612 женщин	Дополнительное введение (100 ккал) Замена углеводов жирной энергетической пищей Уменьшение жира в пище увеличение углеводов	Нерандомизированное	Снижение риска НТГ Повышение риска НТГ Снижение риска НТГ и ГСД
----------------------	------------	--	---------------------	---

Окончание табл. 4.72

Авт.	Г	Исследов.	Ди.	Вывод
F. F. Lauszus et al.	27 женщин с	Диета, обогащенная микробными ЖК; влияние на гликемию, липиды и к инсулину	Рандомизированное исследование	Более низкое диастолическое давление с таковым у женщин, получивших диету с высоким содержанием углеводов

В Cochrane Pregnancy and Childbirth Group trial register (2000) содержатся сведения о 4 небольших исследованиях, включавших 612 женщин с СД, в том числе ГСД [393]. Не отмечено различий в группах женщин, получавших и не получавших первичную диетическую терапию в отношении макросомии (OR = 0,78; 95 % CI 0,45–1,35) и кесарева сечения (OR = 0,97; 95 % CI 0,65–1,44). Сделан вывод о недостаточности доказательств влияния первичной диетической терапии на женщин с нарушением метаболизма глюкозы во время беременности. Показано, что диета с ограничением энергетической ценности пищи приводит к снижению уровня ТГ [399].

Вместе с тем установлено, что у беременных, имеющих после ПТТГ низкий уровень глюкозы в крови (менее 93 мг/дл), в 23 % случаев рождались дети с небольшой длиной тела (в сравнении с 12 % у женщин с нормальным уровнем глюкозы после нагрузки). Исследователями сделан вывод о необходимости разработки адекватной диеты для беременных, у которых имеется задержка роста плода [338].

Углеводы. При составлении рациона питания у женщин с ГСД принято учитывать количество употребляемых углеводов, содержащихся в различных продуктах. Для удобства в диетологии калорийность углеводов измеряют в калорийном эквиваленте — хлебных единицах (ХЕ) [404, 409]. Принято считать, что 1 ХЕ содержит 12 г углеводов (кусочек черного хлеба массой 25 г). При обучении в «Школе диабета» пациентки знакомятся, а в дальнейшем пользуются таблицами, указывающими содержание ХЕ в продуктах питания. Если во время беременности сохраняется посталиментарная гипергликемия, необходимо в рационе учитывать не только ХЕ (количество углеводов), но и их качество. Для решения данной задачи применяется ГИ, который определяется как повышение уровня гликемии после приема пищи в процентном отношении к подобному подъему после стандартной пищи (введен в 1976 г. канадскими исследователями). На гликемический ответ влияет множество факторов: вид и количество волокон, перевариваемость отдельных продуктов, скорость их всасывания, приготовление пищи, возраст и индивидуальные особенности человека. Проведенные исследования позволили сделать вывод, что углеводы существенно влияют на уровень гликемии и поэтому гликемический коэффициент глюкозы принят за 100 %. В табл. 4.73 представлены ГИ наиболее употребляемых продуктов питания.

Чем ниже ГИ, тем дольше и медленнее повышается, а также снижается уровень глюкозы в крови. При неадекватной компенсации углеводного обмена необходимо отдавать предпочтение продуктам питания со средним или низким индексом. При замене углеводсодержащих продук-

тов питания используется принцип эквивалентности: выделение различных групп углеводов с учетом их ГИ и содержания ХЕ (табл. 4.74) [28, 402, 407].

Таблиц

Гликемические индексы некоторых продуктов питания [402]

Продукт	Гликемический индекс (%)
Солодовый сахар (мальтоза), мед, пюре картофельное, «воздушные» хлопья, кока-кола, пепси-кола	
Хлеб (белый, серый), хрустящие хлебцы, сухое печенье (крекеры),	
Овсяные хлопья, бананы, кукуруза, сахар, отварной картофель, хлопья, фруктовые соки без сахара	
Молоко, кефир, йогурт, фрукты, макаронные изделия, бобовые, морепродукты	
Сухие бобы	
Чечевица, соевые бобы, орехи, зелень	

Таблиц

Эквивалентность замены углеводсодержащих продуктов питания

Влияние на гликемию	Продукт
Продукты, очень повышающие гликемию	Сахар в различных формах Напитки, содержащие сахар (чай с сахаром, кока-кола, лимонад)
Продукты, быстро повышающие гликемию	Продукты из пшеничной муки без примеси белка и жира (хлеб, макароны, кукурузные хлопья, тосты)
Продукты, умеренно повышающие гликемию	Комбинированные продукты (белки, жиры, углеводы): картофель с соусом, мясо с соусом, десерт; бутерброд с сыром и колбасой, мороженое со сливками
Продукты, слабо повышающие гликемию	Продукты, богатые клетчаткой и (или) жирами: хлеб из цельнозерновой муки, помидоры с маслом и копченой рыбой, салат из картофеля с колбасой, майонезом, мюсли)
Продукты, не влияющие на гликемию (не нуждаются в замене)	Овощи: капуста, салат, петрушка, укроп, редис, баклажаны, тыква, перец, бобовые; в умеренном количестве: фасоль, бобы, горох Продукты, богатые жирами: масло сливочное и растительное, маргарин, майонез, сметана Белковые и белково-жировые продукты: рыба, мясо, птица, яйца, сыр, творог

Заменяемые продукты должны быть одинаковы по составу основных пищевых ингредиентов (белков, жиров, углеводов), а также эквивалентны по химическому составу, калорийности

гликемическому коэффициенту, поэтому для беременной женщины их следует подбирать индивидуально — эндокринологу или диетологу.

В нерандомизированном исследовании роли диеты с низким содержанием углеводов (менее 42 %) в сравнении с высоким (более 45 %) для женщин с ГСД С.А. Major и соавт. (1998) показано, что на фоне диеты с низким содержанием углеводов отмечен ряд положительных эффектов: достоверное снижение уровня постпрандиальной гликемии ($p < 0,04$); уменьшение потребности в инсулинотерапии ($p < 0,047$; RR = 0,22; 95 % CI 0,05–0,94); снижение числа случаев кесарева сечения в связи с цефалопельвикальной диспропорцией и макросомией ($p < 0,037$; RR = 0,15 %; 95 % CI 0,04–0,94) [404].

Установлено, что масса тела плода обратно коррелирует с количеством потребляемых углеводов ($r = -0,25$; $p < 0,03$). Эти данные позволяют считать, что при ГСД необходимо потреблять достаточное количество углеводов (не менее 250 г/сут) и ограничить количество жиров животного происхождения, лимитирующих энергетическую ценность пищи. По данным M. Romon и соавт. (2001), использование углеводов с низким гликемическим индексом может помочь в ограничении постпрандиальной гипергликемии [408].

В работе L. F. Но и соавт. (2005) исследовали взаимосвязь между потреблением углеводов и уровнем глюкозы у матери и новорожденного в группе женщин с ГСД, лечившихся только диетой. Авторы сделали вывод, что диета не влияла на исходы у новорожденных [409]. Изучалась масса плаценты и плацентарное соотношение (отношение массы плаценты к массе плода). Оба показателя оказались повышенными, что связывают с нарушением углеводного обмена [410].

Жиры. Обсуждаются 2 аспекта: ограничение жиров как фактора снижения энергетической ценности пищи и роль, полиненасыщенных ЖК в рационе питания беременных. Жиры являются источником энергии и принимают участие в пластическом обмене, входят в состав клеточных компонентов и участвуют в процессах, происходящих в клетках. По химическому составу жиры состоят из жирных кислот и глицерина. Жирные кислоты не синтезируются организмом самостоятельно, они растворяют витамины А, Д, Е, К для усвоения в желудочно-кишечном тракте. С пищевыми жирами беременная женщина получает и биологически активные вещества: полиненасыщенные жирные кислоты (арахидоновая, линолевая, линоленовая), фосфатиды (лейцин), стероиды, токоферолы [113, 117, 402]. Диабетологические ассоциации рекомендуют в повседневном рационе содержание жиров с ненасыщенными ЖК — 10–15 %, менее 10 % насыщенных и полиненасыщенных жиров; количество холестерина ограничивать до 300 мг/сут [402, 411]. Важно употреблять в больших количествах продукты, содержащие ненасыщенные ЖК, фосфатиды, жирорастворимые витамины, токоферолы, благоприятно влияющие на липидный обмен, препятствуя отложению жира в жировых депо и гепатоцитах. Дефицит потребления жиров может способствовать нарушению деятельности ЦНС растущего организма, а также снижению защитных факторов иммунной системы. Женщине с ГСД необходимо исключать из рациона питания тугоплавкие жиры и продукты, содержащие большое количество холестерина, увеличить потребление жиров за счет легкоусвояемых (растительное и сливочное масло).

В работе Y. Wang и соавт. (2000) изучалась взаимосвязь между введением диетических макронутриентов (полиненасыщенных ЖК) и толерантностью к глюкозе во время беременности у китайских женщин. Показано, что введение полиненасыщенных ЖК ассоциируется с уменьшением частоты интолерантности к глюкозе. Сделан вывод, что такой подход может иметь большое значение для диетических рекомендаций женщинам с высоким риском развития ГСД [403].

В рандомизированном исследовании у женщин с ГСД изучалось влияние диеты, обогащенной мононенасыщенными ЖК, на уровень АД, гликемический контроль, а также количест-

во липидов и чувствительность к инсулину. Мониторинг АД показал более низкое диастолическое давление у этой группы женщин по сравнению с беременными, получавшими питание с высоким содержанием углеводов [406]. Существует мнение о нормализации свойственного избытка свободных радикалов как следствия метаболических расстройств, являющихся причиной диабетической эмбриопатии, при дополнительном приеме полиненасыщенных ЖК, мезитозола или антиоксидантов [412].

Белки. Это главный источник пластического материала, необходимого для растущего организма; особенно незаменимы аминокислоты, которые используются для синтеза ферментов и других гормонов, участвуют в формировании иммунитета, поддерживают водно-солевой баланс. Белковые продукты содержат липотропные вещества, которые участвуют в регуляции липидного обмена и содержания жира в печеночной клетке, что имеет большое значение для женщины избыточной массой тела. Исследователи считают, что потребность в белках во время беременности должна покрываться за счет нежирных сортов мяса на фоне ограничения насыщенных жиров. Следует отдавать предпочтение белковой пище растительного происхождения и кисломолочным продуктам [1, 88, 402].

Режим питания. Правильное питание предусматривает распределение калорийности частями и часам приема пищи. Пища принимается 6–8 раз в сутки (3 основных приема, 3–5 порций) с интервалами 2–3 часа; объединять дополнительные приемы пищи не рекомендуется. Небольшое количество пищи нивелирует голодный кетоз и не вызывает чувство дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта. Состав рациона питания и внесенные изменения целесообразно записывать в специальный дневник самоконтроля.

Учитывая накопленный опыт, мы советуем энергетическую ценность рациона рассчитывать индивидуально для каждой пациентки с учетом массы до беременности, роста, возраста, срока гестации, физической активности. Важно отметить, что при сбалансированном питании во время гестации и не употреблении избыточного количества рафинированных углеводов животного происхождения, а также при многократном приеме пищи небольшими порциями и достаточной физической активности аппетит женщины является адекватным регулятором точного рациона питания [32, 407].

Суточная энергетическая ценность пищи для женщины в период беременности должна составлять от 1800 до 2400 килокалорий с обязательным учетом массы тела, срока гестации и тенденции нарастания массы. Ориентировочные нормы потребления представлены в табл. 4.75

Таблица

Энергетическая ценность рациона беременных женщин с гестационным сахарным диабетом

Исходная	Суточная калорийность, ккал/кг массы тела		
	I тр	II тр	III тр
Нормальная	3	3	3
Избыточная	2		
Ожирение	2	2	2

Согласно нашим данным наилучшее обеспечение пищевых потребностей женщины во время беременности покрывается на 55–60 % углеводами, 20–25 % белками и 25–30 % жирами (табл. 4.76).

Таблица 4.76

Структура пищевой ценности рациона беременных женщин в период гестации

И	Примечание	Комментарии
Уг	Высокое содержание клетчатки (20–25 % углеводов) Исключение легкоусвояемых углеводов	Клетчатка замедляет всасывание, компенсирует постпрандиальную гликемию
Бел	1,5–2,0 г/кг/сут или 75–100 г/сут	Энергетический субстрат для тканей
Жир	Преобладание ненасыщенных ЖК (преимущественно мононенасыщенных) оглавких жиров, содержащих большое количество ненасыщенных	С учетом массы тела, срока гестации, скорости набора массы тела

Таким образом, беременная женщина с ГСД должна получать адекватно сбалансированное питание с богатым содержанием нерафинированных углеводов и клетчатки, достаточным содержанием белков, а также ограничить количество жиров животного происхождения, которые ухудшают толерантность к углеводам за счет нарушения чувствительности к инсулину и развития гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии. Потребление достаточного количества пищи с высоким содержанием клетчатки позволяет эффективно регулировать постпрандиальную гликемию и уменьшить риск гипогликемических реакций, а также не испытывать чувство голода при гестации.

Отдельные рекомендации. Аналоги сахара — сахарозаменители (фруктоза, сорбит, ксилит), подсластители (аспартам) — во время беременности употреблять не рекомендуется, поскольку вопрос о безопасности их применения в настоящее время не решен.

Прием алкогольных напитков во время гестации запрещен, так как они нарушают гликолиз и глюконеогенез. Этанол тормозит выход из печени запасов гликогена, что может провоцировать эпизоды гипогликемических реакций, а также способствовать развитию аномальных состояний и пороков у плода [1, 402, 413].

Отдельные особенности. В работе W. C. Jackson и J. P. Martin (2000) установлено, что амилофагия или практика употребления очищенного крахмала — поведенческий феномен извращенного аппетита, обусловленный комплексом биохимических, гематологических, психологических и культуральных факторов. Это навязчивое диетическое извращение более характерно для афро-американских женщин южных штатов США. У таких женщин наблюдалось частое нарушение углеводного обмена. Авторы считают, что следует информировать врачей общей практики о риске такого поведения беременных и опасности развития у них ГСД [414].

Факторы риска. При исследовании влияния макронутриентов на интолерантность к глюкозе во время беременности (Chapel Hill, США) с помощью многовариантного регрессионного анализа (1698 женщин) установлено, что дополнительное введение углеводов (100 ккал) ассоциируется со снижением риска НТГ на 12 %, ГСД — на 9 %. Замена углеводов жирами (на 1 %

общей энергетической ценности пищи) приводит к достоверному повышению риска разв НТГ (RR = 1,1; 95 % CI 1,02–1,12) и манифестации ГСД (RR = 1,1; 95 % CI 1,02–1,10). Риск и ГСД снижается наполовину при уменьшении потребления жиров в пищевом рационе на и увеличении углеводов на 10 % [294].

4.5.7.2. Физическая активность

Важным аспектом лечения ГСД является адекватная физическая активность, всегда рекомендуемая в качестве дополнения к рациональному питанию (диетотерапии). При физической нагрузке в ответ на усиление абсорбции глюкозы работающей мышцей снижается уровень инсулинемии, повышается уровень контринсулярных гормонов. Этот механизм обеспечивает поступление из печени дополнительного количества глюкозы для поддержания нормального уровня гликемии. Беременной женщине необходима ежедневная ходьба по 30–60 минут, а также занятия с инструктором по индивидуальной программе. Нагрузка должна иметь положительную эмоциональную окраску.

Опираясь на собственный опыт, мы считаем, что программа физических упражнений с акцентом на укрепление мышц тазового дна должна тщательно контролироваться с медицинской точки зрения. Женщине следует избегать упражнений, способных вызвать ухудшение общего состояния, повышение уровня АД, способствующих гипертонусу матки [53, 103]. Если уровень гликемии остается в пределах нормальных значений при рациональном питании и адекватной физической нагрузке, данный метод лечения следует сохранять весь период гестации.

Использование программ умеренных физических упражнений показало снижение уровня глюкозы в крови и потребности в инсулине у женщин с ГСД. Влияние упражнений на неосложненные осложнения требуют дальнейших клинических исследований, но положительные эффекты в отношении уровня гликемии позволяют дать совет женщинам без медицинских акушерских противопоказаний начать или продолжить программы умеренных физических упражнений как составную часть лечения ГСД.

По мнению Т. Д. Дуэ и соавт. (1997), физические упражнения повышают чувствительность тканей к инсулину, что предупреждает развитие ГСД, а также контролирует гипергликемию [415]. Хотя физическая активность является важным компонентом в программе здорового образа жизни, в отношении безопасности и пользы программ физических упражнений для беременных женщин мнения противоречивы. Исследователи обращают внимание, что физические упражнения должны быть не только безопасными для матери и ребенка, но и приятными для женщины [416].

Проведен ряд исследований по изучению роли физических упражнений (режимы, интенсивность) до и в период беременности на развитие ГСД и их влияния на различные параметры ГСД (табл. 4.77).

В сравнительном исследовании влияния одной диеты (33 женщины) в сравнении с диетой в сочетании с физическими упражнениями (33 женщины) при ГСД (Perinatal Research Centre, Edmonton, Canada) установлено, что число женщин, получавших инсулин, не изменилось, а число в подгруппе с ожирением (ИМТ более 25 кг/м²) число пациенток, получавших инсулин, уменьшилось. В группе женщин, занимавшихся физическими упражнениями в сочетании с диетой, достоверно снизилась доза инсулина и увеличилось время до начала лечения инсулином. Сделан вывод, что физические упражнения могут помочь беременным женщинам с ГСД и ожирением избежать назначения инсулинотерапии [420].

Таблица

Результаты исследований разными авторами эффективности физической активности

А	Гру	Исследов	Ди	Результат
J. C. Dempsey	Женщины до беременности и беременные	Любая физическая активность	Проспективное исследование	Уменьшение риска ГСД
C. V. Rudra et al.	Женщины до беременности	Повседневная в течение беременности — максимальная активность по сравнению с минимальной	Исследование	Минимальный риск развития
M. D. Avery et al.	Женщины 18–38 лет с ГСД без осложнений, не получавшие инсулин	Эффект одиночной сессии двух режимов интенсивности (умеренной)	Повторное исследование в группе	Достоверное снижение уровня глюкозы через 45 минут (до 2 часов серии)
G. N. Brankston [420]	Женщины с ГСД, получавшие инсулин	Диета в сочетании с физическими упражнениями с диетой	Рандомизированное исследование	В группе женщин, занимающихся физическими упражнениями в сочетании с диетой, достигались более высокие дозы инсулина и увеличение до начала лечения инсулина
M. D. Avery et al.	Женщины с ГСД	Программы аэробных упражнений, частично в домашних условиях	Рандомизированное исследование	Эффективность программы снижения уровня гликемии и безопасности не показана
T. D. Dye et al.	Женщины с ГСД	Физические упражнения	Случай-контроль	Физические упражнения снижают риск ГСД только у женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м ²

Проспективное когортное исследование (Center for Perinatal Studies, Swedish Medical Center, Seattle, США, 1996–2000 гг.) включало 909 здоровых беременных женщин с нормальным уровнем АД. Изучалась роль физической активности до и во время беременности с целью уточнения риска развития ГСД. Установлено, что любая физическая активность до беременности по сравнению с ее отсутствием уменьшает риск развития ГСД на 56 % (RR = 0,44; 95 % CI 0,21–0,91). У тех пациенток, у которых физическая активность до гестации была более 4,2 часов в неделю, снижение риска развития ГСД достигало 74 % по сравнению с неактивными лицами (RR = 0,26; 95 % CI 0,10–0,65). У физически активных женщин во время беременности риск развития ГСД снижался на 69 % (RR = 0,31; 95 % CI 0,12–0,79). Авторы делают вывод, что любая физическая активность матери как до, так и во время гестации ассоциируется с уменьшением риска развития ГСД [417]. В 2006 г. эти же авторы (C. V. Rudra и соавт.) опубликовали расширенный анализ двух предыдущих исследований влияния повседневной рекреационной физической активности до беременности (затраченного времени и энергии) на развитие ГСД (1998–2002 г., n = 688, 1996–2002 г. когортное исследование — 897 участников) [418]. Риск возникновения ГСД был ниже у женщин, которые сообщили о повседневной в течение года физической активности от энергичной до максимальной по сравнению с женщинами с незначительной или минимальной нагрузками (OR = 0,19; 95 % CI 0,15–0,50). Авторами было установлено обратное соотношение между физической нагрузкой и риском развития ГСД и сделано предположение, что риск ГСД обратно взаимосвязан с повседневной физической рекреационной активностью в течение года до беременности.

Тем не менее, в результате рандомизированного исследования роли физических упражнений не установлено влияния двигательной активности в отношении уменьшения гликемии при ГСД [422]. В то же время T. D. Dye и соавт. (1997) проведено исследование влияния физических упражнений на развитие ГСД у беременных. Женщины были стратифицированы по ИМТ и размеру страхового полиса. Показано, что пациентки с высоким социально-экономическим статусом с ожирением и не занимающиеся физическими упражнениями имеют достоверно повышенный риск развития ГСД. Авторами установлено, что физические упражнения уменьшают

риск ГСД только у женщин с ИМТ более 33 кг/м^2 (OR = 1,9; 95 % CI 1,2–3,1). У части женщин физические упражнения могут играть роль в редукции риска развития ГСД [415]. В рандомизированном исследовании (33 женщины с ГСД) изучалась эффективность проводимой части домашних условий программы аэробных физических упражнений (субмаксимальная циклическая эргометрическая нагрузка — 30 минут 3–4 раза в неделю). Эффективность такой программы при ее безопасности не показана, поскольку редукции уровня гликемии не наблюдалась [421].

4.5.7.3. Целесообразность инсулинотерапии

Беременные с ГСД, у которых данное нарушение углеводного обмена не поддается коррекции рациональным питанием и физической активностью, нуждаются в инсулинотерапии [423–424].

В отношении инсулинотерапии рассматриваются следующие основные вопросы:

- потребность;
- критерии назначения;
- время инициации;
- права пациенток;
- приспособливание пациенток;
- комплаенс.

При ведении беременных с ГСД всегда возникают вопросы о длительности назначения только рационального питания и адекватной физической нагрузки и времени инициации инсулинотерапии. В исследовании М. В. McFarland и соавт. (1999) установлено, что женщинам с ГСД следует предписывать диетическую терапию в течение 2 недель до назначения инсулинотерапии. Если уровень глюкозы натощак превышает 95 мг/дл , инсулин может быть назначен с первой неделей рационального питания при установлении диагноза ГСД [425].

Особенности инсулинотерапии при гестационном сахарном диабете. Инсулинотерапия является наиболее значимым средством снижения заболеваемости плода, если назначена на фоне рационального питания и адекватной физической активности. Для определения индивидуальной дозы и времени введения инсулина должен осуществляться самоконтроль уровня глюкозы в крови с ежедневной регистрацией результатов в дневнике самоконтроля. При повышении уровня базальной (тощачковой) гликемии выше $5,5 \text{ ммМ/л}$ и постпрандиальной выше $7,0 \text{ ммМ/л}$ (цельная капиллярная кровь) на фоне рационального питания и адекватной физической нагрузки показано назначение инсулинотерапии. По данным А. С. Аметова и соавт. (1995) около 25 % женщин с ГСД нуждаются в инсулинотерапии для достижения состояния эугликемии [19].

У большинства пациенток нарушение углеводного обмена выражено незначительно, так у них имеется достаточное количество собственного эндогенного инсулина. Доза инсулина при введении зависит от степени выраженности нарушения углеводного обмена, подбирается индивидуально для достижения нормальных параметров базальной и постпрандиальной гликемии [21, 32, 70]. Коррекция углеводного обмена обычно достигается с помощью применения небольших доз инсулина короткого действия. С учетом минимальной антигенности во время беременности необходимо использовать только препараты человеческого генно-инженерного инсулина с целью предотвращения трансплацентарного транспорта антиинсулиновых аутоантител к плоду и снижения риска возможных аллергических проявлений у женщин в будущем. Основные лекарственные препараты инсулинов, используемые в республике, представлены в табл. 4.78

**Лекарственные препараты инсулинов, используемые в республике
для инсулинотерапии женщин с гестационным сахарным диабетом**

	Произв	Начал	Длительность
<i>Препараты генно-инженерного инсулина короткого действия</i>			
Актрапид НМ	Ново Нордиск (Дания)	30–60 мин	6–8
Хумулин R	Эли Лили (США)	30–60 мин	6–8
Инсуман Рапид	Авентис (Германия)	30 мин	7–9
<i>Препараты генно-инженерного инсулина пролонгированного действия</i>			
Протафан НМ	Ново Нордиск (Дания)	1–2 час	16–24
Хумулин NPH	Эли Лили (США)	1–2 час	17–22
Инсуман Базал	Авентис (Германия)	1 час	11–20

У некоторых беременных женщин нарушение углеводного обмена может требовать для нормализации гликемии введения больших доз инсулина. Кратность введения инсулина зависит от класса ГСД. Коррекция уровня гликемии при ГСД класса А₂ может осуществляться 1-кратным или многократным введением инсулина короткого действия перед приемами пищи. При необходимости используется интенсифицированная (базис-болюсная) схема инсулинотерапии, которая заключается во введении инсулина короткого действия перед тремя основными приемами пищи и инсулина средней продолжительности действия от 1 инъекции (класс В₁) до 3 (класс В₂) в сутки. Генно-инженерный инсулин человека средней продолжительности действия при ГСД чаще всего вводится 1 раз в день в позднее вечернее время (22–23 часа), учитывая фармакокинетику и особенности изменения уровня гликемии при гестации. При отсутствии коррекции углеводного обмена возможно 2-кратное (в 6–9 и 22–23 часа) и 3-кратное (в 6–9, 13–14 и 22–23 часа) введение препарата для оптимизации базальной инсулинотерапии. Данные схемы позволяют имитировать физиологическую секрецию инсулина, что способствует адекватной компенсации углеводного обмена и расширяет режим питания пациенток во время беременности.

Как показал наш опыт инсулинотерапии женщин с ГСД, частый контроль уровня гликемии может вызвать негативные психологические реакции, которые эффективно устраняются при работе с психотерапевтом или врачом-психологом («Школа диабета»), а также нивелируются современными технологическими достижениями диабетологии (шприц-ручки с удобными иглами, глюкометры с автоматами для безболезненного прокалывания пальца, инсулиновые помпы).

Потребность в инсулинотерапии. Существует точка зрения, что инсулинотерапия рекомендована женщинам с ожирением и уровнем глюкозы натощак более 95 мг/дл [424]. Известны результаты рандомизированного контролируемого исследования, оценивавшего потребность в инсулинотерапии беременных с ГСД по тощачковой гипергликемии с учетом и без учета ультразвукографических параметров развития плода [281]. Авторы сравнивали менеджмент, основанный только на нестрогих гликемических критериях матери, с менеджментом, при котором дополнительно учитывалась окружность живота плода, с целью отбора для проведения инсулинотерапии. В исследовании 98 женщин с тощачковым уровнем глюкозы 105–120 мг/дл были рандомизированы на 2 группы. Пациентки контрольной группы получали инсулин, эксперимен-

тальной — инсулин, но только при окружности живота плода более 70 перцентиль и (уровне глюкозы в венозной крови более 120 мг/дл. В результате было показано, что обе группы достоверно не различались по массе тела плода, частоте рождения детей с массой, превышающей 90 перцентиль и наличию неонатальных осложнений. Был сделан вывод, что у беременных с ГСД уровень тощаковой гипергликемии в сочетании с измерением окружности живота позволяет идентифицировать женщин с риском макросомии и нуждающихся в инсулинотерапии, однако не влияет на неонатальные осложнения [281].

Критерии назначения инсулинотерапии. Исследователи указывают, что отбор беременных женщин для лечения инсулином основывается на таких параметрах, как уровень гликемии матери с оценкой (или без) ростовых характеристик плода. У пациенток с ГСД инсулинотерапия рекомендована, когда посредством рационального питания (диетотерапии) и при адекватной физической нагрузке не удается удерживать концентрацию глюкозы в крови при лабораторном определении или самостоятельном контроле в пределах следующих параметров: натощак (тощаковый) уровень гликемии до 5,5 ммМ/л (100 мг/дл), постпрандиальный — до 6,1 ммМ/л (120 мг/дл), через 2 часа после еды — до 6,1 ммМ/л (120 мг/дл).

Исследователи R. V. Fraser и C. Bruce (1999) определили концентрацию инсулина в амниотической жидкости, которая рассматривается авторами как предиктор неонатальных осложнений. Продемонстрировано, что гиперинсулинемия плода до родов может служить показателем для интенсифицированной терапии инсулином матери с целью редукции частоты, тяжести вития и прогрессирования диабетической фетопатии [426].

Результаты инсулинотерапии. Известны результаты мета-анализа (6 рандомизированных исследований, проведенных у больных с ГСД при использовании рационального питания в сочетании с инсулинотерапией в сравнении только с адекватной диетой с целью предотвращения развития макросомии) [427]. В исследование вошла 1281 пациентка (644 беременных и 637 — только диеты). Различия риска макросомии с диетой составили -0,098 (95 % CI от -0,168 до -0,028) и были недостоверны, а показатель NNT был равен 11 (95 % CI 6–36). Авторы сделали вывод о необходимости дальнейшего выполнения крупных исследований двух терапевтических стратегий. Результаты эффективности инсулинотерапии при ГСД представлены в табл. 4.79.

Таблица

Результаты исследований разными авторами эффективности инсулинотерапии

Ав	Гр	Исследов	Д	Результат
Z. Nachum et al., 1999	138 беременных и 60 с прегестационным диабетом	Сравнение двух режимов введения инсулина (одна инъекция в день)	Рандомизированное исследование	Режим 4-кратного введения инсулина позволяет лучше контролировать гликемию и перинатальные исходы
G. Mello et al., 1999	217 беременных	Инсулин в сочетании с диетой	Нерандомизированное исследование	Лечение инсулином и диетой способно повлиять на антропометрические характеристики детей
S. Rigano et al., 2000	45 беременных	Диета в сочетании с инсулином в сравнении с диетой	Нерандомизированное исследование	Не получено различий в исходах (макросомия)
F. M. Giuffrida et al., 2000	1281 беременная	Диета в сочетании с инсулином в сравнении с диетой для предотвращения макросомии	Мета-анализ	Различия риска макросомии не выявлены NNT = 11 (95 % CI 6–36)
F. Mecacci et al., 2000	49 беременных	Регулярные инъекции инсулина лиспро в сравнении со здоровыми	Рандомизированное исследование	Инсулин лиспро лучше контролирует постпрандиальный уровень глюкозы и ассоциировался с лучшими исходами

		ными женщинами в от- мми матери и неонатал- вий		рическими характери- лин лиспро является при- ром в лечении ГСД
--	--	---	--	--

Вместе с тем показано, что адекватный режим питания может восстановить метаболизм углеводов, в то время как терапия препаратами инсулинов может пролонгировать нарушения метаболизма углеводов [431].

Сравнение терапевтических стратегий (рациональное питание по сравнению с диетой в сочетании с инсулином) в отношении антропометрических показателей новорожденных (Италия, нерандомизированное исследование, (n = 217) показало, что сочетание адекватного питания и инсулинотерапии способно повлиять на антропометрические характеристики новорожденных, которые не будут отличаться от детей, рожденных здоровыми женщинами [429]. В исследовании D. Simmons и S. Robertson, выполненном в 1997 г., установлено, что инсулинотерапия способна уменьшить частоту развития ожирения у детей, рожденных матерями с ГСД [432]. Другими исследователями показано, что инсулинотерапия в сочетании с диетой может уменьшить толщину кожной абдоминальной складки плода [384].

Рандомизированное исследование, выполненное в Израиле, сравнивает два режима введения инсулина у беременных с ГСД (2-кратный и 4-кратный); показано преимущество 4-разового введения, что подтверждено снижением средней концентрации глюкозы на 0,19 мМ/л (95 % CI 0,13–0,25), HbA_{1c} — на 0,3 % (95 % CI 0,2–0,4) и фруктозамина — на 41 мкМ/л (95 % CI 37–45); в результате интенсифицированного введения инсулина адекватный гликемический контроль (средняя концентрация глюкозы менее 5,8 мМ/л) достигнут у 17 % женщин (95 % CI 8–26). При 4-кратном режиме по сравнению с 2-кратным отмечено снижение общего числа неонатальных осложнений (RR = 0,59; 95 % CI 0,38–0,92), гипербилирубинемии (RR = 0,51; 95 % CI 0,29–0,91), гипогликемии (RR = 0,12; 95 % CI 0,02–0,97). Сделан вывод, что режим 4-кратного введения инсулина позволяет лучше контролировать уровень глюкозы в крови, а также перинатальные исходы [428].

Хотя в лечении инсулином беременных женщин с ГСД используются генно-инженерные инсулины человека или аналоги, имеющие наибольшую доказательную базу в отношении течения и исходов беременности, в то же время имеются сведения о преимуществе инсулина лиспро (ультракороткий аналог инсулина) [423, 430, 433]. Проведено контролируемое исследование в отношении уровня глюкозы у матери и неонатальных последствий при лечении ГСД регулярными инъекциями генно-инженерного инсулина человека короткого действия (n = 24) и аналогом инсулина ультракороткого действия лиспро (n = 25) в сравнении со здоровыми беременными женщинами, имеющими нормальные результаты ПТТГ, сопоставимыми по возрасту и ИМТ. У женщин с ГСД ультракороткий аналог инсулина лиспро позволял лучше корректировать постпрандиальный уровень гликемии (пик — через 1 час после приема пищи), ассоциировался с лучшими антропометрическими характеристиками плода. Сделан вывод, что лиспро является приемлемым выбором в лечении беременных женщин с ГСД [430]. Регулярные инъекции генно-инженерного инсулина человека короткого действия не были способны сгладить пик постпрандиальной гипергликемии, как следствие новорожденные имели тенденцию к диспропорциональному росту. Вместе с тем в мировой практике у пациенток с ГСД широко применяются генно-инженерные инсулины человека, по рекомендации FDA относящиеся к категории В: не проникают через плаценту и не оказывают на плод каких-либо значимых влияний.

Нами накоплен положительный опыт применения генно-инженерных препаратов инсулина человека для коррекции ГСД. Из 536 пациенток 38 (7,09 %; 95 % CI 4,93–9,25) получали инсу-

лины короткого и пролонгированного действия. В табл. 4.80 приведено количество пациенток получающих инсулинотерапию в первом триместре гестации.

Таблиц

Женщины с гестационным сахарным диабетом, получающие инсулинотерапию в первом триместре беременности

Пациентка	Вид инсулина, ЕД							
	О	Доза на	Б	Б	Коротк в	Коротк в	Коротк в	Пролонгир в
1								
2								
3								
4								

В первом триместре инсулинотерапию получали 4 из 536 беременных женщин (0,75 %; CI от -1,47 до 3,38 или 10,53 % из 38, получавших инсулин). По нашему мнению, эти 4 женщины вероятно, имели недиагностированный прегестационный СД, а беременность явилась триггерным фактором развития гипергликемии на раннем сроке гестации. Дозы инсулина определялись из расчета 0,1–0,3 ЕД на килограмм массы тела. Доза инсулина короткого действия составляла 8 до 14 ЕД в день и вводилась перед тремя основными приемами пищи с целью нормализации пищевой гликемии, у 2 женщин дополнительно в 22 часа применялся инсулин пролонгированного действия по 6 ЕД/сут. Одной женщине (2,63 %) инсулин был отменен (получала болюсные инсулины в суточной дозе 12 ЕД) на 14-й неделе гестации в связи развитием гипогликемических приступов.

В последующие сроки беременности количество женщин, нуждающихся в инсулинотерапии, увеличилось и отмечалась тенденция возрастания дозы инсулина (табл. 4.81).

Во втором триместре гестации инсулин получали 28 человек (5,22 %; 95 % CI 10,01–11,47 из расчета в среднем 0,33 ЕД/кг/сут (95 % CI 0,15–0,49). Впервые в данный период беременности инсулинотерапия назначена 24 (63,16 %) женщинам, 3 (7,89 %) пациентки продолжали получать препараты инсулина, назначенные в первом триместре. Инсулин короткого действия вводили все беременные перед тремя основными приемами пищи. Дополнительно с целью базисной коррекции углеводного обмена применялся этот же инсулин у 5 (17,86 %) женщин по 2–6 ЕД в 2–4 часа утра с целью снижения тощаковой гликемии, из них у 2 — по 2 ЕД, 3 женщины — по 5 ЕД. Инсулин пролонгированного действия вводился 16 (57,14 %) беременным в 22 часа и дополнительно 1 (3,57 %) пациентке в утреннее время (8 часов) вместе с инсулином короткого действия (в разных шприцах) с целью создания адекватного базисного фона.

Таблиц

Характеристика инсулинотерапии беременных с гестационным сахарным диабетом во втором и третьем триместре гестации

Доза и режим инсулинотерапии	95 % CI						
II триместр							
Инсулин, ЕД	15,89						
Инсулин, ЕД/кг	0,15						
Инсулин в базисном режиме	4,63						
Инсулин в болюсном режиме	13,48						
III триместр							
Инсулин, ЕД	22,03						

Инсулин, ЕД/кг			0,28					
Инсулин в базисном ре			8,48					
Инсулин в болюсном р			15,53					

В третьем триместре гестации инсулинотерапию продолжали 27 беременных (71,05 % от 38 человек), начавших в первом и втором триместре. Впервые инсулин был назначен еще 9 (23,68 %) женщинам. Одной женщине в начале третьего триместра гестации инсулинотерапия была отменена в связи с развитием гипогликемических состояний, в дальнейшем уровень гликемии у нее стабилизировался в диапазоне нормальных показателей на фоне рационального питания и адекватной физической нагрузки. Инсулин короткого действия получали 36 (94,74 %) беременных, из них дополнительно 9 (25,00 %, n = 36) пациенток в 4 часа утра в дозе от 2 до 6 ЕД для нормализации утренней тощачковой гликемии. Базисное введение инсулина осуществлено у 27 (75,00 %, n = 36) беременных, из них 12 (44,44 %) выполняли инъекции инсулина пролонгированного действия в 8 часов утра, 1 (3,70 %) — в обеденное время.

У всех женщин, получавших инсулинотерапию, беременность закончилась рождением живых доношенных детей, что подтверждает эффективность применения препаратов генно-инженерного инсулина человека для коррекции обменных процессов при ГСД.

4.5.7.4. Другие сахароснижающие лекарственные средства

Для коррекции нарушений углеводного обмена во время беременности практически не используются таблетированные сахароснижающие препараты. В то же время в литературе содержатся данные об исследованиях или опыте применения. Такие сведения имеются о производных сульфонилмочевины (глибенкламид, глимепирид), бигуанидах (метформин), блокаторах альфа-гликозидазы (акарбоза).

Известно, что препараты группы сульфонилмочевины обладают тератогенным эффектом и способны вызывать неонатальную гипогликемию. Из данной группы часто используют глибенкламид (в США препарат имеет название глибурид), относящийся к категории C (FDA). В не слепом рандомизированном клиническом исследовании (400 наблюдений) сравнивали использование инсулина и глибурида (глибенкламида) у женщин с ГСД без достижения целевых значений гликемии на фоне диетотерапии. Всем пациенткам препараты назначали с 24-й недели беременности. Установлено, что применение обоих препаратов привело к сопоставимым перинатальным исходам [14]. В сравнительном исследовании лечения глибуридом (n = 188) и инсулином (n = 226) показано, что глибурид может быть приемлемой альтернативой терапией инсулином у женщин с ГСД, поскольку исследователи не выявили различий в отношении осложнений у плода (макросомия, легочные осложнения, гипогликемия, аномалии развития, а также частота помещения в отделение интенсивной терапии). В работе O. Langer и соавт. (2005) описано применение различных доз глибурида в сравнении с инсулинотерапией. Установлено, что глибурид и инсулин одинаково эффективны в лечении пациенток с ГСД при любом классе тяжести заболевания [434]. В 1997 году J. M. Lim и соавт. исследовали исходы беременности у женщин с ГСД при лечении инсулином (n = 33) и глибенкламидом (n = 21). Не получено достоверных различий в исходах беременности, хотя авторы допускают, что это обусловлено небольшим числом лиц, включенных в исследование. В то же время в группе женщин, получающих глибенкламид, отмечено большее число случаев макросомии [435].

Проведено исследование неонатальных результатов у пациенток с ГСД со схожими характеристиками, которые лечились инсулином (n = 27), глибуридом (n = 24) и акарбозой (n = 19). Определялась частота недостаточного контроля уровня гликемии, развития неонатальной гли-

кемии, массы тела новорожденных. На основании полученных данных сделан вывод, что бурид и акаброза могут быть перспективными альтернативными средствами лечения беременных женщин с ГСД. Глибурид корригировал уровень гликемии у большинства пациенток (эффективно, чем акаброза, однако по сравнению с двумя другими препаратами выявлено частое развитие макросомии и неонатальной гипогликемии [436–437].

С 2001 г. в литературе по акушерской практике появились публикации по использованию препарата метформин для лечения беременных с ГСД. Данное таблетированное лекарственное средство относится к категории С (FDA), то есть к препаратам, которые частично проникают через плаценту. В экспериментальных условиях метформин не оказывал тератогенного действия, проникал в грудное молоко в концентрациях, не отличающихся от содержания в крови матери. В исследованиях было показано, что лечение женщин с ГСД метформином жалю частоту самопроизвольных выкидышей (при назначении препарата до беременности) и отмечен благоприятный исход гестации с рождением детей с нормальной длиной тела [438–442]. В 2003 г. австралийскими исследователями были опубликованы работы о возможности использования метформина во время беременности у женщин с ГСД и СД 2 типа. Установлено, что исходы гестации одинаковы при применении метформина и инсулина [440–441]. В работе J. A. Rowan и соавт. (2008) проведено сравнение лечения ГСД метформином и инсулином, которые назначались в 20–33 недели гестации. Частота преждевременных родов составляла 10,2 % у беременных, получавших метформин, и 32,2 % — инсулин (RR = 0,99; 95 % CI 0,80–1,21) [442]. В мультицентровом исследовании, проведенном National Institutes of Health (США) в центрах с включением 2190 беременных, из них 350 с ГСД, пациенткам было предложено изменение образа жизни и назначение метформина или плацебо. На фоне приема метформина отмечено уменьшение на 50 % развития СД 2 типа в дальнейшей жизни по сравнению с женщинами, получавшими плацебо. Авторы предполагают, что метформин более эффективен при лечении беременных с ГСД, чем изменение образа жизни [443].

Вместе с тем, несмотря на имеющиеся исследования о возможном применении таблетированных сахароснижающих лекарственных средств во время гестации, последние не являются препаратами, одобренными FDA для лечения ГСД. Требуется дальнейшие исследования в области на больших популяциях пациенток для установления безопасности их применения (изменения) [9, 14].

В Республике Беларусь применение таблетированных сахароснижающих лекарственных средств во время беременности не разрешено. Мы считаем, что при отсутствии эффекта от диетического питания и адекватной физической нагрузки у женщин с гипергликемией целесообразно назначать препараты инсулина в индивидуально подобранных дозах.

4.5.7.5. Прочие виды оказания лечебно-профилактической помощи

Известны результаты использования в эксперименте или в клинической практике некоторых других лекарственных средств для коррекции нарушений углеводного обмена во время беременности и предупреждения развития мальформации (табл. 4.82).

Таблиц

Результаты использований альтернативных видов лечения

Препарат	Вид исследования	Эффект
Витамин Е	Экспериментальное	Уменьшение мальформации (уменьшение объема щитовидной железы, отсутствие парашитовидных желез, правопозиция аорты, удвоение правого желудочка, персистирующий артериозус, дефекты межжелудочковой перегородки)
Тиамин	Клинические [44]	Ликвидация метаболического стресса у матери и у плода

		Увеличение пропорциональности развития плодов, имеющих тела
Натеглинид (производное фенилаланина)	Клиническое [33]	Коррекция постпрандиальной гипергликемии
Прамлинтид (производное фенилаланина)	Клиническое [33]	Коррекция постпрандиальной гипергликемии
Глюкагоноподобный тропный пептид	Клиническое [33]	Коррекция постпрандиальной гипергликемии

В экспериментальных исследованиях С. М. Siman и соавт. (2000) показана роль витамина Е в уменьшении развития ряда мальформаций у крыс с экспериментальной моделью диабета [444]. Установлено снижение концентрации тиамин у беременных с ГСД и показано, что дополнительное его применение может ликвидировать метаболический стресс, как у матери, так и у плода [445]. В исследовании S. J. Bakker и соавт. (2000) отмечена роль назначения препаратов группы тиамин в отношении увеличения пропорциональности развития плодов, имеющих небольшую массу тела к сроку гестации. В ходе исследования авторы показали, что во время беременности у 50 % женщин отмечается дефицит тиамин, в то время как данный витамин незаменим для процессов окисления глюкозы, продукции инсулина и обновления клеток [446].

В работе D. S. Bell (2001) приведены убедительные данные, указывающие на то, что большую роль в ведении беременных женщин с ГСД играет коррекция постпрандиальной гликемии. К применению предлагаются: производное D-фенилаланина — натеглинид; производное амилина — прамлинтид; глюкагоноподобный инсулилотропный пептид [333].

4.5.8. КРИТЕРИИ КОМПЕНСАЦИИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Появление гипо- и гипергликемических реакций во время беременности диктует необходимость пересмотра режима питания, физической активности и особенно дозы и режима инсулинотерапии, поскольку изменения углеводного обмена негативно сказываются на течении беременности и развитии плода. Критерии компенсации углеводного обмена при наличии ГСД у беременных женщин представлены в табл. 4.83.

Таблица 4.83

Критерии компенсации углеводного обмена во время гестации

Параметр, уровень	Показатель	
	I тр	II–III тр
Базальная гликемия, мм/л	3	3
Гликемия через 1 час после еды, мм/л	4	5
Гликемия через 2 часа после еды, мм/л	4	4
Гликемия перед сном, мм/л	4	4
HbA _{1c} , %	M	M
Фруктозамин, мкм/л	D	D

Всем женщинам с впервые выявленным ГСД целесообразно пройти обучение в «Школе диабета». Нами специально разработана и апробирована программа обучения, которая представлена в главе 3.

4.5.9. ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

В ретроспективном исследовании (США, 1997) сопоставлялась стоимость пренатал помощи и исходов беременности у женщин с ГСД в условиях университетского госпиталя-национального лечебного учреждения. Исследователями не обнаружено различий между группами по общей стоимости услуг, как для матери, так и для плода [447]. В другой работе, проведенной J. L. Kitzmiller и соавт. (1998) по изучению стоимости ГСД с учетом прямых и непрямых затрат у амбулаторных и госпитализированных пациенток на основании анализа «стоимости-эффективности», показано, что соотношение показателя стоимости у стационарных и амбулаторных пациенток составляло 2,98 [448].

Известны результаты исследования экономической эффективности скрининга и коррекции гипергликемии во время беременности, проведенного в рамках программы The Santa Barbara County Health Care Services (1997, анализ «стоимость-эффективность») [449]. На основании работанных рекомендаций в 1986 г. начата программа лечения всех беременных женщин с повышением показателей ПТТГ (уровень глюкозы более 140 мг/дл после нагрузки 50 г глюкозы). Женщины получали диетическое питание, энергетическая ценность которого составляла 1800 ккал/сут (40 % углеводов), и выполняли регулярный мониторинг уровня гликемии. Инсулин назначался в тех случаях, когда тощаковая гликемия превышала 90 мг/дл и (или) через час после еды была более 120 мг/дл. После введения данной программы частота макросомии снизилась с 18 % в 1985 г. до 7 % в 1992 г.; частота кесарева сечения соответственно с 30 до 20 %. Стоимость программы составила 233 650 долларов, а с учетом потенциальной стоимости услуг в отношении дополнительных 398 новорожденных с макросомией, включая выполнение кесарева сечения и пребывание в отделении интенсивной терапии, экономическая выгода составила 833 870 долларов США в год. Сделан вывод, что лечение беременных женщин с ассоциируется со снижением частоты макросомии и положительно характеризуется с точки зрения соотношения стоимость-эффективность [449].

В Республике Беларусь подобные исследования не проводились, однако ретроспективный анализ количества случаев ГСД в клинической практике и исходов беременности при нарушении углеводного обмена, а также более чем 10-летний период собственных оригинальных исследований по диагностике и тактике ведения 536 пациенток с ГСД свидетельствуют о необходимости внедрения скрининга ГСД и практики адекватной коррекции метаболических расстройств, основанной на индивидуальном подходе к лечению, с включением при необходимости инсулинотерапии для обеспечения благоприятного исхода для матери и плода.

4.5.10. РОДРАЗРЕШЕНИЕ ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

С учетом литературных данных нами вместе с сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии УО «БГМУ» и акушерами-гинекологами УЗ «1 ГКБ» г. Минска разработаны рекомендации относительно ведения родов и послеродового периода у женщин с ГСД. Данные рекомендации включают особенности подготовки пациенток к родоразрешению, а также тактику ведения родов.

4.5.10.1. Подготовка к родам

Плановая госпитализация для решения вопроса о сроке и методе родоразрешения у пациенток с различными классами ГСД проводится на 36-й неделе беременности (по показаниям — раньше). Срок родоразрешения определяется индивидуально с учетом класса ГСД, степени компенсации клинико-метаболических нарушений у женщины, состояния плода, наличия акушерских осложнений.

При ГСД функциональные системы плода созревают позже и оптимальным вариантом является родоразрешение через естественные родовые пути. Адекватная компенсация углеводного обмена при ГСД, отсутствие осложнений у матери и плода служат показанием для возможного безопасного родоразрешения в 38–40 недель гестации при отсутствии макросомии. При осложненной беременности (крупный плод, внутриматочная гипоксия плода и др.) целесообразно проводить родоразрешение в 38 недель беременности из-за нарастания тяжести диабетической фетопатии. У детей, рожденных матерями с ГСД, отмечается высокая частота развития диабетической фетопатии (30–60 %), причем макросомия выявляется в 58 % случаев [20, 36].

4.5.10.2. Тактика ведения родов

Вопрос о программировании родов решается индивидуально: родоразрешение через естественные родовые пути или путем кесарева сечения (табл. 4.84) [1, 4–5, 449].

Таблица 4.84

Сроки и методы родоразрешения при гестационном сахарном диабете

Беременность	Родоразрешение	
	срок	Метод
Без осложнений	40	Через естественные родовые пути
Осложненная (крупный плод легкой степени)	38	Через естественные родовые пути Плановое кесарево сечение
Осложненная (гестоз тяжелой степени)	36–37 (индивидуально)	Плановое кесарево сечение Экстренное кесарево сечение

Роды проводятся при постоянном мониторинге состояния роженицы и плода (уровень гликемии каждые 2 часа, КТГ-контроль, при необходимости — инсулинотерапия и коррекция хронической ФПН).

Для предупреждения энергодефицита и декомпенсации заболевания с начала регулярной родовой деятельности внутривенно капельно вводится 5–10 % раствор глюкозы с инсулином короткого действия, позволяющий обеспечить оптимальный уровень гликемии в родах в пределах 6,0–7,0 мМ/л. При превышении данных параметров коррекция достигается дополнительным внутривенным введением генно-инженерного инсулина в болюсном режиме.

При возникновении осложнений во время родов через естественные родовые пути (неправильное вставление предлежащей части, аномалии родовой деятельности, острая гипоксия плода, отслойка плаценты) родоразрешение завершается с помощью кесарева сечения.

При преждевременном излитии околоплодных вод, недостаточной готовности женщины к родам, маловодии или гидрамнионе возможно проведение спонтанных родов с использованием родостимуляции. При недостаточной готовности к родам («незрелая» шейка матки и др.) показано создание гормонально-глюкозо-кальциевого фона (внутривенное введение 5 % раствора глюкозы, эстрогенов, витаминов С и В6, кальция глюконата).

При отсутствии самостоятельной родовой деятельности вводится окситоцин. Если имеются маловодие или гидрамнион, родовозбуждение начинают со вскрытия плодного пузыря; при отсутствии родовой деятельности в течение 2–3 часов женщину переводят на медикаментозное родовозбуждение. В остальных случаях медикаментозное родовозбуждение проводят с помощью ранней амниотомии. Для эффективности родовозбуждения используют введение ситоцина и простагландинов E₂, F₂, применяют местные формы простагландинов (цервикальные, вагинальные); возможно введение половинных доз вышеперечисленных препаратов (с 5 мл 5 % раствора глюкозы или 0,9 % раствора натрия хлорида).

При неэффективности родовозбуждения или возникновении осложнений родоразрешение заканчивают кесаревым сечением (планово при выраженных осложнениях ГСД, тазовом положении плода, макросомии, а также прогрессирующей гипоксии плода) [24, 30, 279].

Таким образом, при отсутствии акушерских показаний родоразрешение проводится по естественным родовым путям в сроке от 38 до 40 недель гестации. Пролонгирование беременности после 38 недель беременности повышает риск развития макросомии.

При наличии акушерских осложнений и угрозы жизнедеятельности плода родоразрешение выполняют с помощью кесарева сечения ранее 38 недель беременности. Родоразрешение ранее 36 недель беременности при ГСД показано при явной угрозе организму матери и плода, а ведение родов ранее 35 недель гестации возможно по жизненным показаниям со стороны матери.

4.5.10.3. Ведение послеродового периода

Сразу после родов необходимо внимательно следить за уровнем глюкозы в крови женщины независимо от способа родоразрешения. Уровень глюкозы после родов быстро снижается (устраняется плацента) и затем постепенно повышается. В первые минуты после родов у женщины берут кровь из пуповины для определения уровня глюкозы (нормальный уровень 2,2–3,3 мм/л), учитывая высокую вероятность развития гипогликемической реакции за счет повышенного уровня циркулирующего инсулина в крови. В первый день жизни у новорожденного ребенка должна находиться в пределах 2,22–3,33 мм/л; в дальнейшем — 2,78–4,44 мм/л.

Гипогликемия новорожденного может сохраняться в течение 48 часов после рождения. Клиническими симптомами гипогликемии являются цианоз, гипотермия, тремор, тахипноэ [1, 2, 88].

В послеродовый период обязательно контролируют уровень глюкозы у женщины и ребенка. Среди новорожденных могут быть недоношенные дети со сниженными резервными возможностями органов и систем, что ведет к нарушению процессов адаптации к высокой заболеваемости. У данной категории пациентов параметры гликемии в плазме крови колеблются от 1,11 до 3,33 мм/л [1, 15, 88].

Почти у 98 % женщин, имеющих ГСД, уровень глюкозы в крови нормализуется на 2–3 сутки после родов [1, 2].

Опираясь на собственный опыт, мы считаем целесообразным при ведении послеродового периода придерживаться контроля, основанного на соответствии классу ГСД. При ГСД класса А1 проводится контроль уровня гликемии 4–6 раз в сутки первые 2–3 дня. Уровень глюкозы в крови быстро нормализуется, учитывая, что в послеродовый период нет провоцирующего фактора — плаценты, вырабатывающей контринсулярные гормоны. В ранний послеродовый период (чаще после кесарева сечения) при уровне глюкозы в капиллярной крови превышающем 5,5 мм/л (в капиллярной крови) натощак и 7,5 мм/л в течение суток, паци

кам назначают подкожное введение генно-инженерного инсулина человека короткого действия (0,1 ЕД/кг/сут) под контролем уровня гликемии до возобновления приема пищи. В дальнейшем потребность в инсулине нивелируется, но мониторинг уровня глюкозы в крови продолжается 3–6 раз.

Родильницам с ГСД класса А₂ обычно отменяют инсулинотерапию на фоне постоянного мониторинга уровня гликемии (6–8 раз), однако если уровень базальной глюкозы превышает 5,5 мМ/л и в течение суток 7,5 мМ/л, целесообразно продолжить инсулинотерапию в режиме многократных инъекций (инсулин короткого действия или базис-болюсный режим), корректируя дозу при переходе на обычный режим питания и контролируя уровень гликемии.

При ведении послеродового периода у родильниц с ГСД классов В₁ и В₂ в первые 3 дня после родоразрешения постоянно контролируют уровень глюкозы в крови, продолжается введение инсулина в интенсивном режиме при помощи дозатора (инсулин короткого действия) или базис-болюсное введение инсулинов короткого и средней продолжительности действия. В дальнейшем под контролем уровня гликемии продолжается инсулинотерапия инсулином короткого действия перед тремя основными приемами пищи (нормализация базальной гликемии — до 5,5 мМ/л, постпрандиальной — ниже 7,5 мМ/л) или базис-болюсный режим, если базальная гликемия превышает 5,5 мМ/л и в течение суток 7,6 мМ/л. У данного контингента пациенток весь послеродовой период контролируется уровень глюкозы в крови и при сохранении гипергликемии продолжается инсулинотерапия в адекватном режиме. В этот же период производится реклассификация нарушения углеводного обмена.

4.5.11. ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Грудное вскармливание при ГСД не противопоказано. Рекомендовано поощрять кормление грудью [1, 3, 5, 15, 450–452]. В период лактации калорийность пищи повышают на 200–300 ккал по сравнению с питанием во время беременности — в связи с тенденцией к снижению уровня гликемии. Во время естественного вскармливания уровень глюкозы в крови снижается, и это требует индивидуального подбора адекватного режима питания. Витаминно-микроэлементные комплексы, назначенные во время беременности, необходимо принимать весь период лактации для полного сбалансирования рациона пациентки при отсутствии аллергической реакции у женщины и ребенка. Кормящая женщина должна выпивать не менее 2–3 литров жидкости в сутки (после каждого кормления — по 200–300 мл).

В работе D. Simmons и соавт. (2005) при исследовании практики грудного кормления у женщин с ГСД показан положительный эффект в отношении нормализации уровня гликемии и подчеркнута важность пролонгации лактации [452].

В нашем исследовании 487 (92,59 %, n = 526) женщин с ГСД имели лактацию в течение 6,45 месяцев (95 % CI 6,21–6,96). Следует отметить, что у 89 (18,28 %) пациенток грудное вскармливание продолжалось около 8 месяцев и только у 9 (1,85 %) — максимально до 11 месяцев. Легкие гипогликемические реакции отмечались в первые 5 суток после родов у четверти кормящих женщины и устранялись адекватным режимом питания.

4.5.12. ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Стратегии профилактики диктуют модификацию и долговременные изменения стиля жизни у женщин, перенесших эпизод ГСД и имеющих высокий риск развития нарушений углеводного обмена в последующем. Наблюдение осуществляет врач общей практики, участковый терапевт, при возможности — эндокринолог. Нами разработаны следующие рекомендации для

проспективного наблюдения женщин с ГСД после родоразрешения. **4.5.12.1. Реклассификация материнского гликемического статуса**

Всем женщинам с ГСД через 6 недель после родоразрешения с целью уточнения наличия характера нарушений углеводного обмена определяют уровень гликемии натощак, при нормальных значениях (3,3–5,5 ммМ/л) выполняется ПТТГ с 75 г глюкозы. При выявлении гипергликемии уточняется вид нарушения углеводного обмена (гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе или СД), наблюдение и лечение осуществляет эндокринолог. Реклассификация материнского гликемического статуса проводится в соответствии с использованными диагностическими критериями СД (табл. 4.85) [23, 26, 28].

Таблица

Диагностические критерии сахарного диабета (ВОЗ, 1999) [26]

Нозоло	Концентрация глюкозы, ммМ/л (мг/дл)			
	цельная кровь		Плазма	
	вено	капилл	вено	капилл
<i>Сахарный диабет</i>				
Натощак	≥ 6,1 (≥ 110)	≥ 6,1 (≥ 110)	≥ 7,0 (≥ 126)	≥ 7,0 (≥ 126)
Через 2 часа	≥ 10,0 (≥ 180)	≥ 11,1 (≥ 200)	≥ 11,1 (≥ 200)	≥ 12,2 (≥ 220)
<i>Нарушенная толерантность к глюкозе</i>				
Натощак	≤ 6,1 (< 110)	≤ 6,1 (< 110)	< 7,0 (< 126)	< 7,0 (< 126)
Через 2 часа	≥ 6,1–< 10,0 (≥ 110–< 180)	≥ 7,8–< 11,1 (≥ 140–< 200)	≥ 7,8–< 11,1 (≥ 140–< 200)	≥ 8,9–< 12,2 (≥ 160–< 220)
<i>Нарушенная гликемия натощак</i>				
Натощак	≥ 5,6 (≥ 100)	≥ 5,6 (≥ 100)	≥ 6,1 (≥ 110)	≥ 6,1 (≥ 110)
Через 2 часа (если определено)	< 6,7 (< 120)	< 7,8 (< 140)	< 7,8 (< 140)	< 8,9 (< 160)

Для скрининговых или эпидемиологических целей достаточно одного значения уровня базальной гликемии или 2-часового ПТТГ с 75 г глюкозы. Для клинических целей диагноз СД должен быть подтвержден повторным тестированием в следующий день за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или очевидными симптомами.

При нормальных показателях уровня глюкозы в крови у данной категории женщин в течение 6–12 месяцев после родоразрешения определяют уровень базальной гликемии; при нормальных значениях (3,3–5,5 ммМ/л) повторно проводят ПТТГ с 75 г глюкозы.

При нормальных параметрах гликемии у женщин с ГСД в анамнезе в дальнейшем 1 раз в год выполняется стандартный ПТТГ с 75 г глюкозы с обязательным определением базального уровня глюкозы в крови. Женщину наблюдает терапевт или эндокринолог.

При нарушенной толерантности к глюкозе определяют уровень ИРИ и С-пептида, контролируют уровень гликемии ежемесячно (при необходимости чаще); 1 раз в год проводят ПТТГ с 75 г глюкозы. Женщину наблюдает эндокринолог, контролируя уровень гликемии, ИМТ, и

затели АД, липидов. Лечебная тактика в данной ситуации включает рациональное питание с исключением рафинированных углеводов и адекватную физическую нагрузку.

Таким образом, женщины с ГСД в анамнезе нуждаются в долговременном мониторинге углеводного обмена.

4.5.12.2. Профилактические мероприятия в отношении развития сахарного диабета

Женщин с ГСД в анамнезе информируют о том, что в течение последующих 10–20 лет жизни у них есть риск развития СД 2 типа. Этот риск в 3–6 раз выше, чем у женщин без ГСД. Все женщины с эпизодом (эпизодами) ГСД в анамнезе должны быть обучены принципам, ориентированным на снижение ИР, включая поддержание нормальной массы тела с помощью адекватного режима питания и физической активности. Важным является активное участие пациентки, ее образование в отношении собственного здоровья и здоровья будущих детей [453]. В работе R. Moses и соавт. (1997) показано, что модификация диеты с сокращением потребления насыщенных жиров до и во время беременности может уменьшить число рецидивов ГСД [454].

Пациенткам следует избегать приема лекарственных препаратов, ухудшающих чувствительность к инсулину (глюкокортикоиды, никотиновая кислота, тиазидовые диуретики, тиреоидные гормоны, неселективные бета-адреноблока-торы, адьфа-интерферон) [23, 26, 28]. При развитии симптомов, предполагающих гипергликемию, необходимо обратиться в медицинское учреждение. Учитывая неблагоприятное влияние ГСД на материнский организм и ребенка, необходимо рекомендовать этой категории женщин планировать последующие беременности с обязательным мониторингом у акушера-гинеколога и эндокринолога в течение всего периода гестации. Все женщины, имеющие ГСД в анамнезе, должны проходить обучение в «Школе диабета», с включением занятий по необходимости планирования семьи, а также должны быть мотивированы на достижение оптимального гликемического контроля к началу следующей беременности.

Хотя женщины с эпизодом ГСД имеют повышенный риск развития СД 2 типа и, согласно рекомендациям ADA, им необходим регулярный послеродовой скрининг, The American College of Obstetricians and Gynecologists не придерживается этой директивы: в 2000–2001 гг. только 37 % женщин, подлежащих скринингу, были обследованы с использованием методики ADA, а медиана

времени от момента родов до исследования составила 428 дней (для сравнения: после родов 94 % женщин прошли скрининговое исследование на рак шейки матки с медианой времени 49 дней) [49].

Имеется точка зрения, что СД 2 типа, развившийся после ГСД, имеет иную генетическую основу, чем в других группах риска [455]. В исследовании D. S. Feig и соавт. (2008) из 21 823 беременных у 3,3 % женщин диагностирован ГСД, через 9 лет у 18,9 % женщин развился СД [456]. Известные результаты применения метформина, акарбозы и троглитозона для профилактики СД 2 типа. Одно из них — исследование TRIPOD — показало: у испанских женщин с ГСД троглитозон уменьшал риск развития СД 2 типа на 55 % [457].

4.5.12.3. Особенности контрацепции

Женщины с ГСД в анамнезе должны планировать последующую беременность и иметь индивидуальную программу контрацепции. Существуют противоречивые мнения относительно методов контрацепции (гормональный или внутриматочный) [458]. В ретроспективном когортном исследовании изучался риск развития СД 2 типа в этнической группе женщин «латинос» с ГСД в анамнезе при использовании низкодозированных оральных контрацептивов (383 женщины получали низкодозированные комбинированные таблетированные контрацептивы; 78 кор-

мящих женщин — оральные контрацептивы, содержащие только прогестины, а затем и прекращения лактации были переведены на низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы; 443 женщины — негормональные формы контрацепции) [459]. После родов 4–16 недель у пациенток нормализовался уровень гликемии. Срок приема контрацептивных лекарственных средств составил более 7,5 лет. Установлено, что прием только прогестинных оральные контрацептивов ассоциируется с повышенным риском развития СД у кормящих женщин «латинос» с эпизодом ГСД. Долговременный прием низкодозированных комбинированных оральные контрацептивов не увеличивает риск развития СД 2 типа в сравнении с негормональной контрацепцией [459].

Обязательно применять контрацепцию в течение 1–1,5 лет (подбирает индивидуальный акушер-гинеколог). При отсутствии медицинских противопоказаний женщины могут использоваться низкодозированные эстроген-прогестинные оральные контрацептивы 2-го или 3-го поколения [1, 9]. Женщины, имеющие ГСД в анамнезе каждые 6–12 месяцев должны проходить профилактическое обследование (табл. 4.86).

Таблиц

Процедуры при профилактическом обследовании женщин, получающих оральные контрацептивные препараты

Процедура	Кратность
Гинекологическое обследование	1 раз в 6 месяцев
Ультразвуковое исследование органов малого таза	1 раз в 3–6 месяцев
Осмотр молочных желез	1 раз в 6 месяцев (акушер-гинеколог) 1 раз в 3 месяца (самообследование)
Измерение уровня АД	Ежедневно
Измерение уровня гликемии (тощаковая)	1 раз в 6 месяцев
Определение уровня ОХС, ТГ, АсАТ, АлАТ, билирубина	1 раз в год

У данного контингента женщин оптимальная длительность применения гормональных контрацептивов составляет от 12 месяцев до нескольких лет

постоянного приема. При планировании последующей беременности прием препаратов прекращают и в течение последующих 3 месяцев используют барьерный (презервативы, шеечные колпачки, диафрагмы, контрацептивные губки) или другой метод контрацепции.

4.5.12.4. Наблюдение за детьми, рожденными женщинами с гестационным сахарным диабетом: позиция эндокринолога

У детей, рожденных матерями с ГСД, отмечается повышенный риск развития ожирения, нарушенной толерантности к глюкозе и в дальнейшем — СД [36, 151, 157]. В документах выписки рекомендуется наблюдение за ребенком в амбулаторных условиях педиатром и эндокринологом (табл. 4.87).

Таблиц

Программа наблюдения за детьми, рожденными матерями с гестационным сахарным диабетом

Параметр	Длительность	Кратность
Глюкозурия	1 г	1 раз в 1
Гликемия	3 г	1–2 раза
Масса тела	До 1	По показ

Темпы роста и другие параметры физического развития	До 1	По показ
Параметры психического развития	До 1	По показ

В первые годы жизни дети, рожденные матерями с нарушениями углеводного обмена во время беременности, должны проходить осмотр и при необходимости получать лечение у невролога, в последующие годы наблюдение и обследование проводится индивидуально педиатром и эндокринологом с обязательным контролем массы тела, темпов роста, других параметров физического и психического развития.

Таким образом, используя литературные и собственные данные, основанные на работе «Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным» (УЗ «1 ГКБ», г. Минск), можно утверждать, что запланированная беременность, выбор оптимального ведения и достижение клинико-метаболической компенсации обменных нарушений во время беременности, своевременный и адекватный способ родоразрешения нивелируют осложнения у матери и плода, обеспечивают благоприятный исход беременности у пациенток с ГСД. Рациональная тактика наблюдения за женщинами после беременности с контролем уровня гликемии и своевременно проведенный ПТТГ с 75 г глюкозы позволяет снизить риск развития СД у женщины в дальнейшем.

4.6. Щитовидная железа при гестационном сахарном диабете

Сочетание нарушения углеводного обмена и патологии ЩЖ в течение беременности и в послеродовом периоде могут иметь неблагоприятные последствия для матери и ребенка, однако проблема не может считаться изученной. Так, известно исследование, посвященное изменениям ЩЖ при ГСД: М. М. Agarwal и соавт. (2006) изучали распространенность нарушения тиреоидной функции и антитиреоидных антител в ранние сроки беременности в популяции с высоким риском ГСД [460]. Ни по одному из тестов не было выявлено статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой беременных. Однако в группе с ГСД у 20 % были выявлены позитивные АТкТПО и более высокий уровень ТТГ ($p < 0,001$), 5,6 % женщин имели низкий, 1 % — высокий уровень св.Т₄, 4 % — высокий уровень ТТГ. Авторы делают вывод о пользе включения соответствующих тестов в скрининговые программы ГСД. А. Olivieri и соавт. (2000) показали связь развития ГСД и антитиреоидных антител во время беременности: при ГСД определялись менее высокие концентрации св.Т₄, что позволило авторам высказать предложение о необходимости оценки тиреоидной функции у беременных с нарушениями углеводного обмена ввиду вероятности развития субклинического гипотиреоза [461].

4.6.1. ОБЩАЯ ОЦЕНКА ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

По нашим данным патология ЩЖ при ГСД — частое явление: в группе из 536 обследованных беременных заболевания ЩЖ были зарегистрированы у 368 (68,66 %; 95 % CI 64,74–72,58) женщин — достоверно чаще по сравнению с беременными без нарушений углеводного обмена и прегестационной дисфункции ЩЖ [группа сравнения 1] (35,79 %; 95 % CI 26,19–45,39; $n = 95$; $\chi^2 = 36,295$; $P < 0,001$). Общая характеристика тиреоидной патологии приведена в табл. 4.88.

Таблица 4.88

Характеристика патологии щитовидной железы у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом

Нозологические формы	Беременные женщины	
	с ГСД (n = 53)	без нарушений углеводного обмена ционной дисфункции (группа сравнения 1)
	% (95 % CI)	% (95 % CI)
Все формы	60,26 (49,78–70,74)	30,53 (21,32–39,74)
Эндемический (простой, нетоксический), т. ч.:		
– диффузный	–	–
– фокальные изменения	64,71 (56,14–73,28)	31,03 (21,32–39,74)
– узловой	4,03 (0,33–7,73)	6,9 (2,11–11,69)
Синдром гипотиреоза	–	–
Синдром гипертиреоза	–	–
Аутоиммунный тиреоидит, т. ч.		
с синдромом гипотиреоза	–	–

Как следует из представленных данных, частота наиболее распространенного заболевания — эндемического (простого, нетоксического) зоба — составила 60,26 % против 30,53 % в группе сравнения 1 ($\chi^2 = 32,072$; $P < 0,001$). При уточнении характера зоба оказалось, что при ГСД преобладали фокальные (у 209 из 323; 64,71 %) изменения, а в группе сравнения 1 — диффузные (у 18 из 29; 62,07 %) (рис. 4.14).

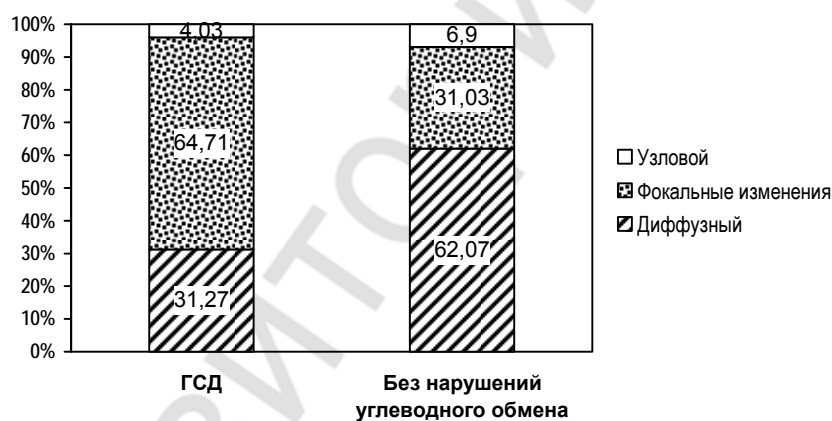


Рис. 4.14. Структура изменений щитовидной железы при эндемическом (простом, нетоксическом) зобе у беременных обследованных групп

При расчете частоты фокальных изменений в общей группе ГСД она оказалась высокой — 38,99 % (95 % CI 34,87–43,11) против 9,47 % (95 % CI 4,96–13,98) в группе сравнения 1 (29,805; $P < 0,001$). Узловые образования в структуре патологии у пациенток составляли 4, при ГСД и 6,90 % без такового. Их частота в группах не различалась, соответственно при 2,43 % (95 % CI -1,29–6,15) против 2,11 %; 95 % CI -5,84–9,84; $\chi^2 = 0,010$; $P = 0,919$). У 9 г

енток с ГСД установлены солитарные и у 4 — по два узловых образования, превышающих 1,0 см в диаметре. Во всех случаях по данным тонкоигольной аспирационной биопсии был выявлен коллоидный пролиферирующий зоб. В группе сравнения 1 узловые образования имели солитарный характер. В анамнезе у 7 (1,31 %) из 536 выполнено оперативное лечение ЩЖ: 4 (57,14 %) перенесли гемитиреоидэктомию по поводу узлового зоба и 3 (42,86 %) — тиреоидэктомию по поводу рака (T₂N₀M₀) ЩЖ, причем у 2 имела место папиллярная и у 1 — фолликулярная форма. Тиреоидит аутоиммунного генеза был диагностирован у 10 (1,87 %) пациенток с ГСД и у 5 (5,00 %) группы сравнения 1 без статистически значимых различий ($\chi^2 = 2,362$; P = 0,124). Из 368 пациенток с ГСД и тиреоидной патологией нормальную функцию ЩЖ имели 330 женщины (89,67 %), дисфункцию — 38 (10,33 %). Частота дисфункции в общей группе ГСД составила 7,09 % (95 % CI 3,17–11,01): гипотиреоз был у 28 (5,22 %, 95 % CI 0,91–9,53), гипертиреоз — у 10 (1,87 %, 95 % CI -1,46–5,20) из 536 пациенток.

Таким образом, у пациенток с ГСД по сравнению с беременными без нарушения углеводного обмена чаще отмечались случаи эндемического (простого, нетоксического) зоба с фокальными изменениями, что требует включения в клинические протоколы ведения беременных с ГСД сонографического исследования ЩЖ, а при выявлении патологии — мониторинга и коррекции.

4.6.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН БЕЗ ПРЕГЕСТАЦИОННОЙ ДИСФУНКЦИИ

Проведен анализ результатов исследования объема и функции ЩЖ в течение беременности у 330 женщин с ГСД в сочетании с тиреоидной патологией без ее прегестационной дисфункции. Сопоставление проводилось с группой беременных без нарушений углеводного обмена и прегестационной дисфункции ЩЖ (группа сравнения 1) и с контрольной группой (здоровые небеременные женщины не ранее 12 месяцев после родов).

Проанализированы показатели объема ЩЖ в группах без учета вида тиреоидной патологии в I и III триместрах гестации (табл. 4.89).

Таблица 4.89

Характеристика объема щитовидной железы у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом и без нарушений углеводного обмена без прегестационной дисфункции железы

Гр обслед	Объем щитовидной железы, мл						
	I триместр			III триместр			
			[P25]			[P25]	
ГСД (вся группа), в т. ч.:			1			1	
			[16,20]			[16,40]	
– без патологии			1			1	
			[16,20]			[16,50]	
Группа сравне			1			1	0,
			[11,50]			[13,00]	
U (P)			1307 (< 0,001)			34861 (< 0,001)	

Как показал, анализ уже в I триместре беременности женщины с ГСД имеют, большие размеры ЩЖ, что подчеркивает формирование предполагаемых специфических механизмов ре-

гуляции ЩЖ при данном нарушении углеводного обмена уже на ранних сроках гестации еще ранее. В III триместре сохранялись характерные для I триместра различия между групп. Отсутствие динамики объема ЩЖ у беременных с ГСД предположительно обусловлено частым наблюдением и своевременной коррекцией возникающих отклонений. Вместе с тем только предположение, ибо объем ЩЖ у женщин с ГСД был большим уже в I триместре г.

Проанализирован объем ЩЖ в селективных группах — с эндемическим (простым, не сическим) и узловым зобом, при АИТ, а также без структурной и функциональной патол ЩЖ в I и в III триместрах гестации (результаты описательной статистики представлены в 4.90).

Анализ результатов показал более выраженное изменение объема ЩЖ в процессе гест при эндемическом (простом, нетоксическом) зобе у беременных с ГСД. При узловом зс АИТ достоверных различий не отмечено, возможно, из-за небольшого количества пациентс

Исследована функция ЩЖ в I, II и III триместрах гестации у беременных с ГСД и бе рупшений углеводного обмена. Приводим результаты исследования и анализа в наиболее м численной группе — с эндемическим (простым, нетоксическим) зобом (табл. 4.91).

Таблиц

Объем щитовидной железы у беременных женщин с различной тиреоидной патологией с нормальной прегестационной функцией щитовидной железы

Заболевания щитовидной ж					
Беременные с ГСД — I триместр (n = 110)					
Эндемический зоб (n = 96)					
Узловой зоб (n = 9)					
Аутоиммунный тиреоидит (n = 5)					
Беременные без нарушения углеводного обмена — I триместр (n = 35)					
Эндемический зоб (n = 29)					
Узловой зоб (n = 2)					
Аутоиммунный тиреоидит (n = 4)					
Беременные с ГСД — III триместр (n = 168)					
Эндемический зоб (n = 150)					
Узловой зоб (n = 12)					
Аутоиммунный тиреоидит (n = 6)					
Беременные без нарушения углеводного обмена — III триместр (n = 29)					
Эндемический зоб (n = 23)					
Узловой зоб (n = 2)					
Аутоиммунный тиреоидит (n = 4)					

Таблиц

Показатели тиреотропного и тиреоидных гормонов у беременных с эндемическим зобом без прегестационной дисфункции щитовидной железы

Гормон	Беременные женщины				U
				Группа сравн Me	
ТТГ I, мМЕ/л				1,794	248,5
ТТГ II, мМЕ/л				2,674	376
ТТГ III, мМЕ/л				2,947	834
св.Т ₄ I, пМ/л				15,904	396
св.Т ₄ II, пМ/л				15,164	242
св.Т ₄ III, пМ/л				14,264	74 (4)

Сравнительный анализ (критерий Манна–Уитни) показал некоторые особенности у беременных с ГСД, которые в общем можно определить как менее высокий уровень ТТГ и высокий — св.Т₄. Анализ динамики гормонов в ходе гестации в группе ГСД выявил нарастание ТТГ, уровень которого в III триместре приближался к таковому группы сравнения 1 и снижение св.Т₄, значительно более выраженное при ГСД, что отличало группу ГСД от группы сравнения 1, где уровень св.Т₄ был относительно стабильным.

Результаты исследования указывают на разнонаправленный характер динамики ТТГ и св.Т₄ во время гестации, характеризующийся снижением св.Т₄ и сопровождающийся ростом ТТГ — это может отражать повышенную потребность в тиреоидных гормонах во второй половине беременности. Согласно литературным источникам данная ситуация отмечается у беременных женщин, проживающих в йоддефицитных регионах.

4.6.3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

КАЛИЯ ЙОДИДА У ЖЕНЩИН БЕЗ ПРЕГЕСТАЦИОННОЙ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проанализирована ситуация с йодной профилактикой и ее влияние на объем ЩЖ. При анализе оказалось, что в ходе прегравидарной подготовки калия йодид принимали только 100 (18,66 %) из 536 женщин с ГСД и 15 (15,79 %) из 95 группы сравнения 1. Это указывает на недостаточную стандартизацию практики ведения пациенток, проживающих в йоддефицитных регионах. При верификации беременности лекарственные средства калия йодида были рекомендованы всем беременным женщинам, в итоге при ГСД калия йодид получала 501 (93,82 %, n = 536) пациентка, в группе сравнения — 91 (95,79 %, n = 95).

У женщин с ГСД, получавших прегравидарную подготовку калия йодидом, Ме объема ЩЖ составила 16,80 мл (16,10 мл; 17,90 мл), у не получавших — 16,90 мл (16,30 мл; 17,90 мл). Оказалось, что объемы ЩЖ в группах не различались (U = 1373; P = 0,172).

Проведено сопоставление объемом ЩЖ в зависимости от приема препаратов калия йодида в селективных группах с эндемическим (простым, нетоксическим) зобом, а также дополнительно — в группе ГСД без патологии ЩЖ (табл. 4.92).

Таблица 4.92

Объем щитовидной железы при эндемическом зобе в зависимости от приема калия йодида у женщин в первом триместре гестации (Ме [P25; P75])

Группы	Объем щитовидной железы, мл	
	у получавших калий	у не получавших калий
ГСД (n = 92)	16,80 [16,20; 17,40] (n = 74)	17,00 [15,80; 18,20] (n = 18)
Без нарушений углеводного обмена и прегестационной дисфункции ЩЖ (n = 95)	13,94 [13,54; 14,34] (n = 19)	13,08 [11,63; 14,53] (n = 2)
ГСД (без патологии ЩЖ; n = 22)	17,25 [16,15; 18,35] (n = 16)	16,80 [16,30; 18,30] (n = 6)
H (P)	3,58 (0,17)	1,99 (0,37)

Сопоставление объемов ЩЖ в зависимости от приема калия йодида в прегравидарном периоде при эндемическом (простом, нетоксическом) зобе также не выявило статистически значимых различий как в группе ГСД (U = 643,0; P = 0,82), так и в группе сравнения 1 (U = 40,5; P = 0,58). Ранее было показано, что в I триместре объемы ЩЖ у беременных с ГСД и без нарушений углеводного обмена (группа сравнения 1) достоверно различались. Анализ объемов железы

в группах в зависимости от приема препаратов калия йодида установил, что подобные разл сохраняются независимо от приема препаратов йода.

Полученные результаты относительно объема ЩЖ дают основание полагать, что мас йодная профилактика в республике путем использования йодированной соли позволяет ; ватно подготовить женщину к беременности. Дополнительное назначение лекарств средств калия йодида в прегравидарный период женщинам с нормальной функцией ЩЖ и сообразно в случаях необходимости ограничения потребления натрия в пищевом рационе нако следует заметить, что для лиц, имеющих факторы риска развития ГСД, при планиров беременности может быть актуальным прием калия йодида в виде отдельных препаратов как ряд этих предикторов (избыточная масса тела и ожирение, АГ, гестозы в анамнезе) цируются с опасностью потребления избыточного количества натрия и требуют его огра ния.

Контрольная сонография ЩЖ, выполненная после 32 недели, позволила установить с стически значимых различий объемов ЩЖ в зависимости от приема препаратов калия йод процессе гестации: у принимавших $Me = 17,05$ мл (16,40 мл; 18,10 мл; $n = 501$), у не пол ших $Me = 18,25$ мл (17,30 мл; 19,30 мл; $n = 29$) ($W = 3,000$; $P = 0,020$). Проанализирован о ЩЖ в зависимости от приема калия йодида при различных заболеваниях ЩЖ (табл. 4.93).

Таблиц

Объем щитовидной железы у беременных женщин с эндокринопатиями в третьем триместре гестации в зависимости от приема препаратов калия йодида

Заболевания щитовидной	М	М	М	Р	Р
Беременные с ГСД, получавшие КИ (n = 153)					
Эндемический зоб (n = 136)					
Узловой зоб (n = 11)					
АИТ (n = 6)					
Беременные с ГСД, не получавшие КИ (n = 4)					
Эндемический зоб (n = 3)					
Узловой зоб (n = 1)					
АИТ (n = 0)					
Беременные без нарушений углеводного обмена, получавшие КИ (n = 28)					
Эндемический зоб (n = 22)					
Узловой зоб (n = 2)					
АИТ (n = 4)					
Беременные без нарушений углеводного обмен, не получавшие КИ (n = 3)					
Эндемический зоб (n = 1)					
Узловой зоб (n = 2)					
АИТ (n = 0)					

В связи с малочисленностью групп пациенток с эндемическим (простым, нетоксическим) зобом, не получавших калия йодид, а также с узловым зобом и АИТ, проведено сопоставл объемов ЩЖ только между группами с эндемическим зобом с наличием/отсутствием нар ний углеводного обмена. Оказалось, что объем ЩЖ на фоне приема препаратов йода у (менных с ГСД ($Me = 17,10$ мл) оставался достоверно более высоким, чем у пациенток без и шений углеводного обмена ($Me = 16,01$ мл; $U = 5,000$; $P < 0,001$).

Полученные результаты позволили высказаться определенно в пользу необходим приема лекарственного средства калия йодида во время беременности при ГСД, подтверд значимость нарушений углеводного обмена в отношении ЩЖ и констатировать, что препа йода не могут нивелировать механизмы дезадаптации, которые формируются при ГСД.

4.6.4. ОЦЕНКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ

Гипофункцию ЩЖ имели 28 (5,22 %; 95 % CI 0,91–9,53) из 536 включенных в исследование пациенток с ГСД. Проведено сравнение этой подгруппы с группой беременных с прегестационным гипотиреозом без нарушений углеводного обмена (группа сравнения 2; n = 142). Все беременные с гипотиреозом до наступления беременности получали заместительную терапию левотироксином натрия. По данным В. В. Фадеева и Г. А. Мельниченко (2002), основными причинами первичного гипотиреоза является АИТ, на втором месте находятся операции на ЩЖ и терапия радиоактивным йодом (^{131}I) [462]. Причины прегестационного гипотиреоза у пациенток представлены в табл. 4.94.

Таблица 4.94

Этиологическая структура гипотиреоза у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом и прегестационным гипотиреозом

Этиология гипотиреоза	Беременные женщины	
	ГСД + гипотиреоз (n = 28)	Прегестационный гипотиреоз (группа сравнения 2) (n = 142)
	% (95 % CI)	% (95 % CI)
Аутоиммунный	75,00 (58,93–91,07)	43,66 (35,43–51,89)
Послеоперационный, в т. ч.:		50,00 (41,77–58,24)
– гемитиреоидэктомия	14,29 (1,35–27,22)	30,28 (22,64–37,92)
– тиреоидэктомия	10,71 (-0,66–22,14)	19,72 (13,25–26,19)
На фоне диффузного зоба		1,41 (-4,27–7,09)
На фоне узлового зоба		4,93 (-3,30–13,11)

Как видно из представленных данных, у пациенток с ГСД доминировал гипотиреоз аутоиммунного генеза — 75,00 % (95 % CI 58,93–91,07), частота которого в общей когорте беременных с ГСД (n = 536) составила 3,92 % (95 % CI 0,91–9,53). В группе сравнения 2 доля аутоиммунного гипотиреоза была менее половины — 43,66 % (95 % CI 35,43–51,89), а большую часть составлял послеоперационный гипотиреоз, в том числе у 43 (60,56 %) из 71 пациенток проведена гемитиреоидэктомия по поводу узлового зоба и у 28 (39,44 %) — тиреоидэктомия по поводу рака ЩЖ. Из 28 женщин с ГСД и гипотиреозом только 7 (25,00 %) имели оперативное лечение ЩЖ.

В нашем исследовании 24 (4,48 %; 95 % CI 0,31–8,65) из 536 пациенток с ГСД имели манифестный гипотиреоз и 4 (0,75 %; 95 % CI 0,31–8,65) — субклинический, в группе сравнения были только манифестные формы. Более высокую частоту манифестного гипотиреоза в группе сравнения 2 можно объяснить его этиологией — половина женщин имели послеоперационный гипотиреоз.

Проведен анализ объемов ЩЖ у беременных с ГСД в сочетании с гипотиреозом при наблюдении беременности в I триместре и в III триместре гестации. Сравнительный анализ проводился с исключением женщин, перенесших тиреоидэктомию (табл. 4.95).

Таблиц

Динамика объема щитовидной железы у беременных женщин с гипотиреозом

Группы обследованных	Объем щитовидной железы, мл					
	I триместр			III триместр		
	Число	Среднее значение	Диапазон	Число	Среднее значение	Диапазон
ГСД + гипотиреоз	1	15,90	[15,90]	1	15,80	[15,80]
Группа сравнения	1	11,70	[11,70]	1	12,18	[12,18]
U (P)	82 (0,66)			81 (0,65)		

Отсутствие различий между объемами ЩЖ в анализируемых группах как в I, так и в III триместрах указывает на существование ряда общих механизмов изменений ЩЖ при гипотиреозе во время беременности, наиболее известными из которых являются повышенный клиренс йода, стимуляции секреции ТТГ, которые влияют на объем железы и требуют изучения.

С установлением беременности и выполнением обследования ЩЖ в каждом конкретном случае у беременной женщины с гипотиреозом анализировалась ситуация и проводилась коррекция заместительной терапии в соответствии с известным явлением возрастания потребности в тиреоидных гормонах в ранние сроки гестации. Доза левотироксина натрия увеличивалась до 50 мкг при регистрации беременности и доводилась до 2,3–2,5 мкг/кг массы тела пациентки, которую она имела до беременности. У 6 из 21 женщины с ГСД и гипотиреозом аутоиммунной генеза, получавших до беременности левотироксин натрия 0 мкг/сут, его доза в I триместре гестации была увеличена до 100 мкг/сут (1,9 мкг/кг/сут). У одной беременной с ГСД и послеродовым гипотиреозом (гемитиреоидэктомия по поводу узлового зоба), у которой прием левотироксина натрия до беременности составлял 75 мкг/сут, после определения ТТГ (0,4 мМЕ/мл) доза препарата была увеличена до 150 мкг/сут. Все пациентки группы сравнения беременности получали левотироксин натрия (от 50 до 100 мкг/сут), и в течение гестации проводилась коррекция его дозы. Женщинам, не имевшим в анамнезе тотальной тиреоидэктомии, в I триместре гестации был назначен калия йодид в суточной дозе до 200 мкг, который должны были принимать до родов и продолжать весь период беременности и лактации. Пациенткам, которым была выполнена тотальная тиреоидэктомия, препараты йодида калия были назначены во II триместре (после 16 недель, так как в данный период беременности начинают функционировать ЩЖ плода) гестации. Начали принимать данный препарат 20 (71,43 %) из 28 женщин с ГСД, 55 (38,73 %) из 142 группы сравнения.

Проведено сравнение объемов ЩЖ у пациенток с манифестным гипотиреозом, получавших комбинированную терапию левотироксином натрия и препаратами калия йода (табл. 4.96).

Таблиц

Динамика объема щитовидной железы у беременных с манифестным гипотиреозом на фоне комбинированной терапии (Me [P25; P75])

Группы пациенток	Срок беременности		Число
	I трим	III трим	
ГСД + гипотиреоз	17,3	16,5	31

		[15,47–1]	[15,50–1]	
Прегестационный гипотиреоз (группа 2)		20,9 [11,70–2]	22,2 [12,40–3]	0,0
U (P)		47 (0,	46,5 (0	

Как следует из приведенных данных при ГСД в ходе гестации не отмечено значимой динамики объема ЩЖ, что указывает на адекватную комбинированную коррекцию препаратами левотироксина натрия и калия йодидом в процессе гестации. Между тем в группе сравнения 2 зафиксировано увеличение объемов ЩЖ к III триместру, что может быть обусловлено более тяжелыми случаями гипотиреоза после оперативного лечения ЩЖ.

Таким образом, при гипотиреозе при установлении беременности, в том числе у женщин с ГСД, целесообразно увеличение дозы левотироксина натрия на 50 мкг/сут с последующей индивидуальной коррекцией (диапазон доз 1,9–2,3–2,5 мкг/кг массы тела женщины до беременности) под контролем уровней св.Т₄ и ТТГ. Дополнительно назначаются препараты калия йодида в суточной дозе 200 мкг: после тотальной тиреоидэктомии — после 16 недели, в остальных случаях — в I триместре гестации.

4.6.5. ОЦЕНКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОК В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТИРЕОЗОМ

В группе женщин с ГСД гиперфункцию ЩЖ, диагностированную до установления настоящей беременности, имели 10 (1,87 %, 95 % CI -1,46–5,20) из 536 пациенток. Проведено сравнение их характеристик с таковыми у беременных с тиреотоксикозом без нарушений углеводного обмена (группа сравнения 3; n = 28). Все обследованные пациентки имели манифестный тиреотоксикоз. В обеих группах доминировал тиреотоксикоз с диффузным зобом (болезнь Грейвса–Базедова), многоузловой токсический зоб (мультифокальная функциональная автономия) имел место у 3 из 34 женщин; известно, что узловатые формы характерны для лиц, проживающих в йоддефицитных регионах [463–465]. Относительно ГСД расчеты показали, что его сочетание с прегестационной болезнью Грейвса–Базедова отмечается в 1,68 % (95 % CI -1,46–4,82 %), с многоузловым токсическим зобом — в 0,19 % (95 % CI -0,99–1,37 %) случаев.

Увеличение объема ЩЖ является частым симптомом тиреотоксикоза, который напрямую зависит от длительности заболевания и продолжительности лечения. Проанализирован объем ЩЖ у пациенток с тиреотоксикозом при ГСД в сравнении с беременными с гиперфункцией ЩЖ (группа сравнения 3) и без нарушения углеводного обмена и дисфункции ЩЖ (группа сравнения 1) путем рангового анализа вариаций по Крускаллу–Уолису (критерий H), а также сравнительного анализ (Q-критерий Данна) (табл. 4.97).

Таблица 4.97

Объем щитовидной железы у обследованных беременных женщин

Показатель	Беременные женщины		H/Q (P)
	ГСД + т	Тиреотоксикоз в сравнении с беременными без нарушений углеводного обмена и дисфункции ЩЖ (группа сравнения 1) (n=95)	
Me, мл		24	H=50,145 (<0,001) Q ₁₋₂ =0,326 (<0,001) Q ₁₋₃ =2,969 (<0,001) Q ₂₋₃ =6,795 (<0,001)
Min, мл		2	
Max, мл		57	
P25, мл		20	
P75, мл		31	

Обращает на себя внимание, что в группе ГСД различия объема ЩЖ были относительно небольшими, в то время как в группе сравнения 3 объем ЩЖ значительно варьировал. Ни минимальный уровень объема (2,06 мл) объясняется наличием 5 пациенток, имевших в анамнезе хирургическое лечение, а максимальный (57,00 мл) — длительным стажем тиреотоксикомедикаментозным лечением заболевания с использованием анти тиреоидных препаратов глутатионамидов. В группе сравнения 3 объем ЩЖ был наибольшим по сравнению с таковыми беременных без дисфункции ЩЖ (группа сравнения 1) и с ГСД, хотя различия между группами с тиреотоксикозом были недостаточно статистически значимыми. Объем ЩЖ при сочетании с тиреотоксикозом достоверно отличался от соответствующих показателей группы сравнения ($Q_{1-3} = 2,969$, $P = 0,009$).

Проанализирована динамика объема ЩЖ у женщин исследуемых групп на протяжении гестации (табл. 4.98).

Таблица

Динамика объема щитовидной железы у беременных женщин (Ме [P25; P75])

Группы пациенток	Сроки беременности		
	I триместр	III триместр	
ГСД + тиреотоксикоз	19,3 [19,20–20,3]	19,7 [18,60–20,3]	6
Тиреотоксикоз (группа сравнения 3)	24,2 [20,00–30,0]	26,4 [21,85–30,0]	0
Без нарушения углеводного обмена с эутиреозом (группа сравнения 1)	14,2 [12,70–15,0]	15,8 [13,85–15,0]	0
H/Q (P)	H = 50,145 (< 0,001) Q ₁₋₂ = 0,326 (> 0,05) Q ₁₋₃ = 2,969 (0,009) Q ₂₋₃ = 6,795 (< 0,001)	H = 54,115 (< 0,001) Q ₁₋₂ = 0,745 (> 0,05) Q ₁₋₃ = 3,831 (< 0,001) Q ₂₋₃ = 6,939 (< 0,001)	

При ГСД не отмечено достоверной разницы в объеме ЩЖ в III триместре беременности по сравнению с I триместром (критерий Уилкоксона $W = 6,00$; $P = 0,686$). У беременных с тиреотоксикозом (группа сравнения 3) и без нарушения углеводного обмена с эутиреозом (группа сравнения 1) наблюдалось увеличение объемов ЩЖ в ходе гестации. В качестве одного из объяснений данной ситуации может быть более тщательное наблюдение беременных с ГСД в сочетании с тиреотоксикозом (обычно 1 раз в неделю), своевременная коррекция тиреостатической терапией и минимизация метаболических нарушений. Несмотря на отмеченные особенности динамики объемов ЩЖ в группах и предполагаемую эффективную коррекцию, в III триместре сохранялись характерные для I триместра различия с сопоставимым уровнем статистической значимости.

С целью уточнения тиреостатического статуса в первую неделю после установления беременности женщинам всех групп определен уровень ТТГ, св.Т₄, пациенткам с тиреотоксикозом — дополнительно св.Т₃. Для оценки стимулирующего влияния на ЩЖ определялся чХГ. Необходимо отметить, что все 10 женщин с ГСД и тиреотоксикозом на фоне медикаментозной терапии и большая половина — 15 (62,50 %; 95 % CI 43,10–81,90) из 24 группы сравнения 3 в течение трех месяцев до беременности имели эутиреоидное состояние. В сравнительный анализ включена и группа без прегестационной дисфункции ЩЖ (группа сравнения 1) в связи с известным фактом снижения ТТГ и гипертироксинемии у части беременных.

При оценке ТТГ у беременных с ГСД и тиреотоксикозом, Ме которого ровнялась 0,005 мМЕ/мл (Min = 0,005 мМЕ/мл; Max = 1,358 мМЕ/мл), оказалось, что у 6 пациенток показатели были с

ны, у 4 были в норме (выше 0,4 мМЕ/мл, но менее 2,5 мМЕ/мл) и находились в диапазоне от 0,570 до 0,870 мМЕ/мл, в том числе у одной — 1,358 мМЕ/мл (важно отметить, что это были женщины, у которых беременность была плановая). У беременных с прегестационным тиреотоксикозом (Me = 0,030 мМЕ/мл; Min = 0,001 мМЕ/мл, Max = 0,169 мМЕ/мл) отмечены низкие показатели ТТГ, во всех случаях он находился ниже референтного интервала и у 23 из 24 пациенток — менее 0,01 мМЕ/мл. При анализе результатов исследования ТТГ у беременных без прегестационной дисфункции ЩЖ оказалось, что во всех за исключением одного случая ТТГ был в диапазоне референтных значений.

Для оценки показателей ТТГ и св.Т₄ в группах обследованных женщин проведены ранговый анализ вариаций по Крускаллу–Уолису (критерий H), а также сравнительный анализ (Q-критерий Данна). Анализ в целом показал достоверные различия между группами за счет высокого уровня ТТГ в группе сравнения 1, который превышал таковые групп с тиреотоксикозом (Q = 7,251; P < 0,005 и Q = 3,747; P < 0,005), однако не выявил достоверных различий между группами с тиреотоксикозом (Q = 1,055; P > 0,05). Значительное число женщин с тиреотоксикозом, имевших низкие значениями ТТГ, позволяет высказать суждение о недостаточно адекватной компенсации тиреотоксикоза до беременности и необходимости прегравидарной подготовки, особенно при продолжительном стаже заболевания. Аналогичная, но противоположная ситуация отмечалась с уровнем св.Т₄ у женщин тиреотоксикозом при ГСД (Me = 24,280 пМ/л; Min = 17,598 пМ/л; Max = 34,826 пМ/л), без нарушений углеводного обмена в группе сравнения 3 (Me = 32,829 пМ/л; Min = 20,840 пМ/л; Max = 64,640 пМ/л) и 1 (Me = 15,827 пМ/л; Min = 13,874 пМ/л; Max = 17,965 пМ/л). Так же как и в отношении ТТГ, уровни св.Т₄ между группами с тиреотоксикозом достоверно не различались, но были выше по сравнению с группой сравнения 1 (Q = 7,523; P < 0,005 и Q = 3,426; P < 0,005). При этом в группе сравнения 1 ни одного случая гестационной гипертироксинемии выявлено не было.

При гиперфункции ЩЖ у пациенток с ГСД и прегестационным тиреотоксикозом (группа сравнения 3) при верификации беременности определен уровень св.Т₃, который указывает на степень компенсации тиреотоксикоза и потому является важным для оценки эффективности тиреоидного статуса в I триместре беременности с учетом прегестационной тиреостатической терапии. Не выявлено значительного повышения уровня св.Т₃ у женщин при ГСД (Me = 6,800 пМ/л; Min = 4,263 пМ/л; Max = 8,650 пМ/л) и в группе сравнения 3 (Me = 7,693 пМ/л; Min = 6,729 пМ/л; Max = 12,530 пМ/л) без достоверных различий между группами (U = 111; P = 0,596). Между тем анализ конкретных случаев показал, что в группе сравнения 3 зарегистрировано 7 (29,17 %) случаев повышения св.Т₃, что, возможно, указывает на неадекватную компенсацию гиперфункции ЩЖ у лиц с тиреотоксикозом и отсутствие планирования беременности.

В связи с распространенным мнением об изменении (снижении) титра антитиреоидных антител вследствие развивающегося на протяжении беременности иммуносупрессивного состояния нами проведено исследование АТкТПО у беременных с ГСД в сочетании с тиреотоксикозом, а также в группе с тиреотоксикозом без нарушения углеводного обмена в I и во II триместрах гестации. Диагностически значимые отклонения результатов (более 100 мЕд/л) в I триместре имели место у 6 (60,00 %; 95 % CI 29,62–90,38) женщин с ГСД в сочетании с тиреотоксикозом и у всех — в группе с тиреотоксикозом.

Проанализирована динамика АТкТПО в I и во II триместрах гестации в группах (табл. 4.99).

Таблица 4.99

Титр антител к тиреоидной пероксидазе у женщин с тиреотоксикозом во время гестации

Титр а	Беременные женщины с тиреотоксикозом
--------	--------------------------------------

к тиреоперок	ГСД (n =10)		Группа сравнения 3 (n =	
		Me [P25; P75]		Me [P25; P75]
I триместр		223,27 [83,75; 298		224,55 [191,35; 305
II триместр		238,50 [143,49; 304		229,95
W (P)		7,0 (0,124)		118,5 (0,06)

При анализе полученных данных обращало на себя внимание, что не отмечено сниж титров АТкТПО во время беременности в группах. Данная ситуация может указывать на н таточный иммуносупрессивный эффект беременности, не преодолевающий патогенетиче механизмы, лежащие в основе развития тиреотоксикоза.

Проанализировано лечение беременных с тиреотоксикозом — до беременности все г чали тиреостатическую или комбинированную (схема «блокируй и замещай») терапию. В гестации прием препаратов и их дозы корригировались с учетом результатов лабораторног следования гормонов, которое проводилось в каждом триместре, при необходимости — чап

До беременности пациентки с ГСД получали комбинированную терапию тиамазолом зе 5–10 мг/сут и левотироксином натрия 25 мкг/сут. С установлением беременности в I тр стре препараты левотироксина натрия у всех были отменены, а доза тиамазола скорректир на: у 3 была увеличена с 5 до 10 мг, у 2 — с 10 до 15 мг/сут, 5 пациенток продолжали пр мать 5 мг/сут. В группе сравнения 3 до беременности 20 женщин из 24 лечились тиреоста ми (тиамазол 5–20 мг/сут) и две находились на комбинированной терапии. В данной груп триместре препараты левотироксина натрия были отменены у всех беременных, доза тиам у 15 пациенток была увеличена с 10 до 15 мг/сут, остальные переведены на прием пропил урацила в дозе 100 мг/сут. 4 женщины, у которых болезнь Грейвс–Базедова была впервые ; нострирована в I триместре беременности и уровень гликемии не повышался, были включе группу сравнения 3, им назначен пропилтиоурацил в дозе 100 мг/сут. Таким образом, в I тр стре все 10 женщин с ГСД получали тиамазол, в группе с тиреотоксикозом 15 женщин пол ли тиамазол и 13 — пропилтиоурацил.

Во II триместре в группе беременных с ГСД 8 женщинам тиамазол был отменен, 2 должны получать 5 мг/сут. В группе сравнения у 9 пациенток дозы тиамазола снижены с 10 мг/сут, у 6 — с 10 до 5 мг, дозы пропилтиоурацила у всех 13 снижены до 50 мкг/сут. триместре у всех женщин с ГСД и тиреотоксикозом тиамазол был отменен. В группе сравн 1 тиамазол был отменен у 5 человек, 10 из 28 (35,71 %) продолжали принимать препарат в 5 мг/сут; все 13 женщин, получавших пропилтиоурацил, продолжали его прием в прежней (50 мкг/сут).

Исследован уровень ТТГ и св.Т₄ и св.Т₃ в I, II и III триместрах. Хотя группы были нес родными в связи с индивидуальными особенностями лечения, а также значительными ко ниями результатов в пределах референтных значений, полученные данные позволяют в ц оценить ситуацию и динамику гормонов в ходе гестации (табл. 4.100 — статистически н чимые результаты сравнения групп опущены).

Таблица

Динамика тиреотропного гормона и уровня тироксина у женщин с тиреотоксикозом при гестационном сахарном диабете и у беременных в группах сравнения (Me [25 %, 75 %])

	Беременные женщины			Н/Q (P)
	ГСД + тиреоток	Тиреотоксикоз (групп = 28)	Группа сравнен	
ТТГ _I , мМ	0,2	0,030	1,79	N = 55,913 (<

	[0,010;	[0,015; 0,	[1,382; 1,	$Q_{1-3} = 7,251 (<$ $Q_{2-3} = 3,747 (<$
ТТГ II, мМ	0,5; [0,334;	0,063 [0,036; 0,	2,58 [1,825; 1,	$H = 61,486 (<$ $Q_{1-3} = 7,726 (<$ $Q_{2-3} = 3,024 (<$
ТТГ III, мМ	1,7 [0,482;	0,125 [0,093; 0,	2,84 [2,581; 1,	$H = 63,206 (<$ $Q_{1-2} = 2,510 (<$ $Q_{1-3} = 7,900 (<$ $Q_{2-3} = 2,621 (<$
$\chi^2_{\Gamma}(P)$	$\chi^2_{\Gamma} = 5$ (0,0	$\chi^2_{\Gamma} = 46,$ ($< 0,0$	$\chi^2_{\Gamma} = 38$ ($< 0,0$	
св.Т ₄ I, пМ/л	24,2 [18,247;	31,84 [29,636; 34	15,8 [15,143;	$H = 58,491 (<$ $Q_{1-3} = 7,523 (<$ $Q_{2-3} = 3,426 (<$
св.Т ₄ II, III	19,7 [16,311,	27,22 [25,611; 29	15,0 [14,648;	$H = 55,902 (<$ $Q_{1-2} = 2,863 (<$ $Q_{1-3} = 7,477 (<$ $Q_{2-3} = 6,602 (<$

Окончание табл. 4.100

	Беременные женщины			Н/Q (P)
	ГСД + тиреоток	Тиреотоксикоз (группа = 28)	Группа сравнения	
св.Т ₄ III, пМ	17,0 [12,080;	23,76 [21,383; 24	14,5 [14,169;	$H = 53,627 (<$ $Q_{1-2} = 3,338 (<$ $Q_{1-3} = 7,317 (<$ $Q_{2-3} = 5,339 (<$
$\chi^2_{\Gamma}(P)$	$\chi^2_{\Gamma} = 5$ (0,0	$\chi^2_{\Gamma} = 48,$ ($< 0,0$	$\chi^2_{\Gamma} = 26$ ($< 0,0$	

Результаты исследования в I триместре гестации у пациенток с гиперфункцией ЩЖ были проанализированы выше, и главная их особенность — низкие значения ТТГ и высокие св.Т₄ в группах с тиреотоксикозом, что свойственно его декомпенсации. Во II триместре относительно ТТГ сохранялись различия, свойственные I триместру — менее высокий уровень ТТГ в группах с тиреотоксикозом ($Q = 7,726; p < 0,005$ и $Q = 3,024; P < 0,005$) и более высокий св.Т₄ ($Q = 7,523; P < 0,005$ и $Q = 6,602; P < 0,005$), что свидетельствует в пользу сохраняющейся супрессии ТТГ. В III триместре в группах отмечалась дальнейшая диссоциация результатов ТТГ и св.Т₄ с достоверными различиями между всеми группами.

Значительно большую информацию предоставила оценка динамики показателей в ходе гестации (с I по III триместры) в отдельных группах, которая проведена с помощью рангового дисперсионного анализа по Фридману (χ^2_{Γ}). Как уже отмечалось выше, в группе без прегестационной дисфункции ЩЖ наблюдалось статистически значимое нарастание концентрации ТТГ при относительной стабильности св.Т₄. В группе с тиреотоксикозом наблюдалась подобная динамика, причем в группе с ГСД уровни ТТГ достигли референтных значений уже ко II триместру гестации. В группе тиреотоксикоза без нарушений углеводного обмена уровень (группа сравнения 3) уровень ТТГ, хотя и возрос, но оставался низким, в том числе в III триместре, когда межквартильный диапазон был вне референтных значений (0,093–0,372 мМЕ/мл). Подобная, но противоположная динамика отмечалась в отношении св.Т₄ при тиреотоксикозе: в группе с ГСД, у которых его уровень в I триместре был в диапазоне, который в части случаев выходил за пределы референтных значений, во II триместре нормализовался и сохранялся таковым в III

триместре с тенденцией к снижению. В группе с тиреотоксикозом без нарушений углевод обмена (группа сравнения 3) уровень св.Т₄ был выше референтных значений в любом из триместров, хотя и с достоверным снижением в течение гестации ($\chi^2_{\tau} = 48,500$; $P < 0,05$).

Представлял интерес уровень и динамика св.Т₃ у обследованных пациенток (табл. 4.10)

Трийодтиронин в I триместре у женщин с ГСД и тиреотоксикозом находился в пределах референтных значений и поэтому в последующем не исследовался. У женщин с тиреотоксикозом группы сравнения 3 уровень св.Т₃, хотя достоверно не отличался от такового при ГСД в большинстве случаев превышал верхний референтный интервал и потому контролировался во II и III триместрах гестации. Оценка динамики позволила выявить достоверное его снижение в III триместре гестации ($\chi^2_{\tau} = 52,071$; $P < 0,05$), что свидетельствует в пользу достижения компенсации тиреоидного статуса и может быть толковаться с позиции эффективности тиреостатической терапии во время беременности.

Таблица

Уровень трийодтиронина у беременных женщин с тиреотоксикозом во время гестации

Т	Уровень св.Т ₃ (Ме [25;75]) пМ/л		n
	ГСД + тиреотоксикоз (n = 10)	Тиреотоксикоз (группа сравнения)	
I	6,800 [5,812; 7,204]	7,693 [5,747; 7,359]	111
II	–	6,393 [5,980; 6,820]	
III	–	5,601 [5,187; 5,843]	
$\chi^2_{\tau}(P)$	–	$\chi^2_{\tau} = 52,071 (< 0,05)$	

Известно, что в I триместре отмечается транзиторная стимуляция ЩЖ за счет продуцирования бета-субъединицы человеческого хорионического гонадотропина (β -чХГ), которая обладает мягкой тиреотропной активностью. У женщин с ГСД с наличием и отсутствием тиреотоксикоза определен уровень β -чХГ во время гестации. Уровень β -чХГ в I триместре у женщин с ГСД закономерно выше известных референтных значений, однако при наличии тиреотоксикоза результаты существенно превышали таковые у беременных с нормальной функцией ЩЖ, так межквартильные интервалы не перекрывались (табл. 4.102).

Таблица

Динамика бета-субъединицы человеческого хорионического гонадотропина у женщин с гестационным сахарным диабетом в зависимости от функции щитовидной железы (Ме [25 %, 75 %]), МЕ/л

Т	Референтный (МЕ/л)	Беременные женщины	
		ГСД + тиреотоксикоз	ГСД с нормальной функцией
I	45–	267,900 [176,100; 283,000]	81,560 [61,300; 152,710]
II	7–1	16,180 [14,710; 20,000]	16,460 [15,360; 18,140]
III	2–	17,440 [15,995; 19,000]	17,360 [16,190; 19,470]
$\chi^2_{\tau}(P)$		$\chi^2_{\tau} = 12,286 (0,0005)$	$\chi^2_{\tau} = 168,16 (0,0000)$

Относительно уровня β -чХГ при беременности с ГСД известны немногочисленные данные, а при ГСД в сочетании с тиреотоксикозом отсутствуют. Можно привести точку зрения Grep и соавт. (1997) относительно повышения β -чХГ при транзиторном тиреотоксикозе, которая предусматривает три возможных механизма: 1) синтез аномальных молекулярных вариантов β -чХГ с продленным периодом полужизни обуславливает длительно сохраняющиеся высокие

уровни циркулирующего гонадотропина; 2) синтез вариантов чХГ с более мощной тиреоидной активностью (возможна дисрегуляция продукции β -чХГ); 3) возможно, у некоторых пациенток могут происходить поломки на уровне тиреоидных фолликулярных клеток [466]. С нашей точки зрения высокий уровень β -чХГ у женщин с ГСД и тиреотоксикозом, обусловлен, по-видимому, всеми указанными механизмами, а также дополнительными, связанными с регуляцией углеводного обмена.

Во II и III триместрах гестации наблюдалось снижение β -чХГ и достижение уровня такого при ГСД без нарушения функции ЩЖ. Выявленные высокие уровни β -чХГ в I триместре у женщин с ГСД с тиреотоксикозом сами по себе представляют интерес в отношении двух явлений. Имеются данные относительно роли β -чХГ для тиреоидной патологии: установлено, что β -чХГ является одним из факторов снижения ТТГ, характерного для I триместра беременности и более выраженного при наличии прегестационного тиреотоксикоза. Из другой области чХГ рассматривается в качестве одной из причин развития раннего гестоза (токсикоза беременных), сопровождающегося тошнотой и рвотой [467–468]. По нашим данным, частота раннего гестоза при ГСД с тиреотоксикозом составила 60,0 % (95 % CI 29,62–90,38, n = 6) и была чаще таковой при ГСД с нормальной функцией ЩЖ — 34,71 % (95 % CI 29,61–39,81, n = 118; $\chi^2 = 1,724$; P = 0,189); возможно из-за малочисленности подгруппы женщин с тиреотоксикозом при ГСД не оказались статистически значимыми.

Ни у одной женщины с ГСД и беременных без нарушения углеводного обмена (группа сравнения 1) не был диагностирован транзиторный гестационный тиреотоксикоз.

Таким образом, в I триместре гестации отмечена декомпенсация тиреотоксикоза у пациенток с ГСД и беременных с прегестационным тиреотоксикозом без нарушения углеводного обмена (группа сравнения 3), что подтверждено снижением уровня ТТГ и повышением св.Т₄. На фоне корригируемой тиреостатической терапии отмечена положительная динамика нормализации уровней ТТГ и св.Т₄, что подчеркивает адекватность проводимой терапии.

Нами разработана тактика врача для выявления гиперфункции ЩЖ во время гестации, который применяется при ведении беременных женщин в городском центре «Экстрагенитальная патология и беременность» (УЗ «1 ГКБ», г. Минск) (рис. 4.15).

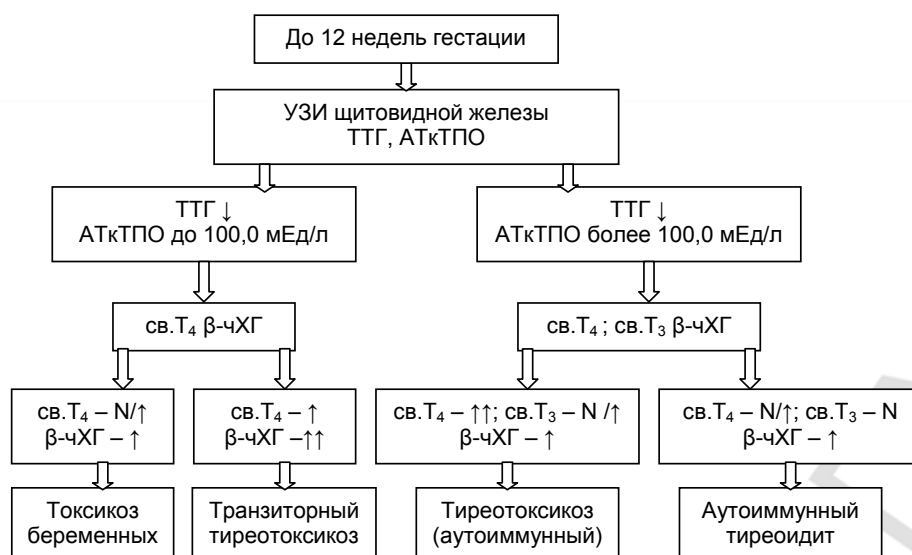


Рис. 4.15. Последовательность действий по выявлению гиперфункции щитовидной железы у женщин во время беременности

Такой алгоритм позволяет выявить тиреотоксикоз, транзиторный тиреотоксикоз, токс беременных (ранний гестоз) и своевременно разработать индивидуальную тактику ведения пациентки, в том числе решить вопрос о пролонгации гестации.

4.6.6. ОЦЕНКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПОТИРОКСИНЕМИИ

Имеется ряд исследований, посвященных гестационной (относительной) гипотироксинемии, которая развивается во второй половине беременности, характеризуется снижением уровня св.Т₄ в материнском организме и сопровождается некоторыми нарушениями психомоторного развития ребенка [469–473].

Гестационная гипотироксинемия выявлена у 49 (9,14 %, CI 95 % 6,79–11,49) из 536 женщин с ГСД и у 15 (15,79 %, CI 95 % 7,94–22,06) из 95 без нарушений углеводного обмена и прегестационной дисфункции ЩЖ (группа сравнения 1) различия не оказались статистически значимыми ($\chi^2 = 2,581$; $P = 0,108$). Анализ случаев относительной гестационной гипотироксинемии показывает, что в обеих группах нарушение развилось у женщин с наличием прегестационной патологии ЩЖ, протекающей с нормальной функцией до беременности (табл. 4.103).

Таблица

Развитие относительной гестационной гипотироксинемии у обследованных беременных женщин

Нозологические формы	Беременные женщины	
	ГСД (n, n (%; 95 % CI))	без нарушений углеводного обмена (n = 95) (n (%; 95 % CI))
Без патологии щитовидной железы	0	0
Эндемический (простой, нетоксический) зоб, в т. ч.:	42 (7,84; 4,3)	10 (10,53; 4,12–15,88)
– диффузный	0	0
– фокальные изменения	29	8

	(5,41; 1,1	(8,42; 0,16–15,84)	
– узловой	13	2	
	(2,43; -1,2	(2,11; -5,84–9,84)	
Синдром гипотиреоза	0	0	
Синдром гипертиреоза	0	0	
Аутоиммунный тиреоидит без функции ЩЖ	7	5	
	(1,31; -1,6	(5,26; -4,80–14,80)	

Фоном для развития относительной гестационной гипотироксинемии был эндемический (простой, нетоксический) зоб с фокальными его изменениями, узловой зоб и АИТ. Ни в одном случае эндемического диффузного зоба относительная гестационная гипотироксинемия не зарегистрирована. Проведенный анализ показал, что все случаи относительной гестационной гипотироксинемии развились у женщин, не получавших прегравидарную подготовку препаратами калия йодида, что согласуется с исследованиями D. Glinoger (1997), В. В. Фадеева (2005) [463, 467, 474].

Ранее при анализе объема ЩЖ в зависимости от прегравидарной профилактики препаратами йодида калия сделан вывод о необходимости их использования у женщин, которым необходимо ограничивать натрий (йодированную соль) в рационе питания. Полученные данные об относительной гестационной гипотироксинемии позволяют сделать вывод о целесообразности проведения прегравидарной профилактики препаратами калия йодида у пациенток с имеющимися до беременности тиреопатиями, протекающими с нормальной функцией ЩЖ: 1) узловым эутиреоидным зобом; 2) фокальными изменениями структуры железы при эндемическом (простом, нетоксическом) зобе; 3) АИТ. Женщинам из групп риска необходимо проведение прегравидарной профилактики препаратами калия йодида (200–250 мкг/сут) [475–477].

В отношении значения и тактики при относительной гестационной гипотироксинемии существуют противоречивые точки зрения. Первая: относительная гестационная гипотироксинемия — состояние, присущее физиологической беременности и не требующее медикаментозной коррекции [473]. Вторая: гестационная гипотироксинемия — состояние патологическое и потому требующее наблюдения и корригирующей заместительной терапии левотироксином натрия с целью снижения риска неблагоприятного развития плода [463, 478–479]. В нашей республике с учетом эндемической ситуации и на основе исследований об ассоциации неблагоприятных исходов беременности с относительной гестационной гипотироксинемией [480–481] в городском центре «Экстрагенитальная патология и беременность» (УЗ «1 ГКБ», г. Минск) апробирована и используется активная тактика ведения беременных женщин.

Женщинам с относительной гестационной гипотироксинемией, включенным в настоящее исследование, был назначен левотироксин натрия на протяжении беременности, доза которого определялась по уровню ТТГ и св.Т₄. При повышении концентрации ТТГ более 3,0 мМЕ/мл (до 3,5 мМЕ/мл) и снижении св.Т₄ менее 11,0 пМ/л (до 10,0 мМЕ/мл) суточная доза левотироксина натрия составляла 25 мкг, при содержании ТТГ свыше 3,5 мМЕ/мл и св.Т₄ менее 10,0 мМЕ/мл — 50–75 мкг/сут. С имеющегося опыта коррекции относительной гестационной гипотироксинемии, в том числе при ГСД, представлены данные о дозах левотироксина натрия по триместрам (табл. 4.104).

Таблица 4.104

Дозы левотироксина натрия у беременных при относительной гестационной гипотироксинемии

Группы	Число женщин, получавших левотироксин натрия
--------	--

	II триместр		III триместр		
	25 н	50 н	25 н	50 н	75 н
ГСД (n = 49)	11 (2)	2 (4)	17 (3)	12 (2)	3 (6)
Без нарушений углеводн 15)	5 (3)	1 (6)	13 (8)	2 (1)	

Учитывая высокую частоту патологии ЩЖ, в том числе относительной гестационно потироксинемии у пациенток, в том числе при ГСД, нами разработана, апробирована и внедрена в практическое здравоохранение тактика наблюдения женщин фертильного возраста, проживающих в регионах с йодным дефицитом, к которому относится и Республика Беларусь, планирующих или имеющих беременность (табл. 4.105).

Таблица

Скрининг, мониторинг и профилактика патологии щитовидной железы у женщин фертильного возраста, проживающих в регионах с дефицитом йода, при планировании, ведении беременности и во время лактации

Период	Мероприятия
Планирование б	<ol style="list-style-type: none"> Консультация эндокринолога: <ul style="list-style-type: none"> – пальпация щитовидной железы; – УЗИ щитовидной железы (измерение объема); – анализ уровней ТТГ, АТкТПО; – при уровне св.Т₄ выше верхних референтных значений определение β-чХГ Рекомендации по питанию. Достаточный прием йодированной соли до 6 г/сут.; при наличии ограничений к приему натрия и тиреоидной патологии, при нормальной функции (эндемический узловой зоб и диффузный с фокальным АИТ) — назначение препаратов калия йодида в суточной дозе 150–200–250 мкг (в составе витаминных комплексов и калия йодида) в течение 6 месяцев до зачатия (эндокринолог, акушер-гинеколог) Мотивация раннего установления беременности для назначения или увеличения суточной дозы лекарственных средств калия йодида Осмотр акушера-гинеколога по протоколу

Беременность	<p><i>Первый триместр:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Консультация эндокринолога: <ul style="list-style-type: none"> – пальпация щитовидной железы; – УЗИ щитовидной железы (если не выполнялось на этапе планирования беременности); – анализ уровней св.Т₄, ТТГ, АТкТПО Назначение лекарственных средств калия йодида в дозе 200–250 мкг/сут (эндокринолог-акушер-гинеколог) Рекомендации по питанию Осмотр акушера-гинеколога по протоколу <p><i>Второй триместр:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Консультация эндокринолога: <ul style="list-style-type: none"> – пальпация щитовидной железы; – анализ уровней св.Т₄, ТТГ Назначение лекарственных средств: <ol style="list-style-type: none"> а) монотерапия при референтных значениях св.Т₄ препаратами калия йодида в дозе 200–250 мкг/сут; б) комбинированная терапия при уровне св.Т₄ ниже нижних референтных значений: <ul style="list-style-type: none"> – препаратами калия йодида 200–250 мкг/сут; – препаратами левотироксина натрия 25–50–75 мкг/сут (1,9–2,3 мкг/кг/сут) Осмотр акушера-гинеколога по протоколу <p><i>Третий триместр:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Консультация эндокринолога: <ul style="list-style-type: none"> – пальпация щитовидной железы; – анализ уровней св.Т₄, ТТГ Назначение лекарственных средств: <ol style="list-style-type: none"> а) монотерапия при референтных значениях св.Т₄ препаратами калия йодида 200–250 мкг/сут;
--------------	--

Окончание табл. 4.105

Период	Мероприятия
	<ol style="list-style-type: none"> б) комбинированная терапия при уровне св.Т₄ ниже нижних референтных значений: <ul style="list-style-type: none"> – препаратами калия йодида 200–250 мкг/сут; – препаратами левотироксина натрия 25–50–75–100 мкг/сут (1,9–2,5 мкг/кг/сут) Осмотр акушера-гинеколога по протоколу
Лактация	<ol style="list-style-type: none"> Консультация эндокринолога: <ul style="list-style-type: none"> – пальпация щитовидной железы; – анализ уровней св.Т₄, ТТГ Назначение лекарственных средств калия йодида в дозе 250–300 мкг/сут (эндокринолог-акушер-гинеколог) Осмотр акушера-гинеколога по протоколу

Такая тактика поможет врачам всех специальностей адекватно подготовить женщину к предстоящей беременности, а также контролировать ее течение и особенности лактации.

4.7. Исходы и последствия беременности, отдаленные результаты гестационного сахарного диабета

Имеется множество доказательств неблагоприятных последствий ГСД. Так, по данным национального перинатального центра Великобритании, работающего по специальной программе для беременных с ГСД ($n = 332$), установлена значительная частота различных последствий [451]. Результаты улучшились на фоне контроля ГСД, но даже с введением скрининга и интравенного лечения частота осложнений у новорожденных варьирует от 12 до 28 % [5, 9, 58]. Марное число неблагоприятных исходов гестации у беременных женщин с нелеченым ГСД составляет 59 %, в то время как на фоне лечебной тактики — 18 %, без нарушения углеводного обмена — 11 % [353].

Риск последствий для матери и плода стратифицирован в зависимости от класса ГСД. Авторы указывают, что класс В₁ является предиктором повышенного риска развития осложнений беременности, назначения высоких доз инсулина для достижения адекватного гликемического профиля, рождения детей с неадекватной массой тела — менее 2500 г или более 4000 г, высокой вероятности развития СД 2 типа после родов [72]. Установлено, что кумулятивный риск осложнений при ГСД у женщин, нуждающихся в терапии инсулином, аналогичен таковому при СД 1 типа [482].

По данным N. Carlotti и соавт. (2000), акушерская служба на всех этапах ведения беременности должна учитывать факторы риска неблагоприятных последствий: избыточная масса тела, поздний скрининг и неадекватный контроль уровня глюкозы в крови [483].

4.7.1. Ближайшие последствия гестационного сахарного диабета

Значение ГСД в отношении ближайших (антенатальных) последствий можно разделить на 2 составляющие: в отношении организма женщины и развивающегося плода.

4.7.1.1. Последствия для женщины

Аntenатальные последствия для матери многообразны и касаются течения беременности, предродовой подготовки и родов, раннего послеродового периода.

Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, роды в послеродовый период. В настоящее время установлено, что нарушение углеводного обмена во время беременности связано с частотой повышения уровня АД при гестации [39, 385, 484–486]. Некомпенсированный углеводный обмен способствует развитию позднего гестоза за счет ангиоспазма, нарушения реологических свойств крови и неадекватной микроциркуляции, а также плацентарной недостаточности вследствие снижения маточно-плацентарного кровотока, активации перекисного окисления липидов и др.

Известны результаты ряда работ, посвященных изучению частоты этих осложнений и степени риска их развития при ГСД (табл. 4.106).

Таблица

Последствия ГСД для матери во время гестации, родов и в послеродовый период, по данным разных авторов

Литературный источник	Нарушение	Частота (%)/степень
-----------------------	-----------	---------------------

D. L. LaVallie et al., 2003 [484] A. Ben-Haroush et al., 2004 [485] A. Ferrara et al., 2004 [55] M. A. Ramirez Torres, 2005 [72] M. Balsells et al., 1997 [368] M. W. Carpenter, 2007 [342] R. W. Simpson, R. W. Kast, 2000 [487]	Гестационная гипертензия	9,1 % Риск повышен Высокий риск Высокий риск 7,0 % 14,0 % OR = 1,4 (95 % CI 1,1–1,8)
L. J. Vatten, R. Skjaerven, 2004 [488] M. J. McMahon et al., 1998 [290] J. Kvetny et al., 1999 [489] J. Simpson, J. Kast, 2000 [487] N. M. Nordin et al., 2006 [218]	Преэклампсия (все формы)	OR = 3,3 (95 % CI 2,1–5,1) Риск повышен 15,5 % Нет различий RR = 3,36 (95 % CI 1,2–9,1)
N. M. Bryson et al., 2003 [490]	Преэклампсия средней степени	OR = 1,5 (95 % CI 1,1–2,1)
C. L. Bryson et al., 2003 [490]	Тяжелая преэклампсия	OR = 1,5 (95 % CI 1,1–2,1)
C. L. Bryson et al., 2003 [490] B. Persson, U. Hanson, 1998 [491]	Эклампсия	OR = 4,2 Риск повышен в 2 раза

Так, в процессе проспективного популяционного случай-контроль исследования (США) изучалась ассоциация между ГСД и индуцированной беременностью гипертензией: у 154 беременных с эклампсией, у 1180 с преэклампсией, у 5468 с мягкой преэклампсией, у 8943 с гестационной гипертензией (контроль — 47 237 беременных с нормальным уровнем АД). ГСД ассоциировал с повышенным риском тяжелой преэклампсии (OR = 1,5; 95 % CI 1,1–2,1), преэклампсией средней степени тяжести (OR = 1,5; 95 % CI 1,3–1,8), гестационной гипертензией (OR = 1,4; 95 % CI 1,2–1,6). Более тесно ГСД ассоциировал с гипертензией, индуцированной беременностью у женщин, которые получали неадекватную пренатальную помощь (OR = 4,2 для эклампсии и OR = 3,1 для преэклампсии, $p < 0,05$) [490]. В Шведском национальном исследовании (1991–1993 гг.) при обследовании 3322 беременных с ГСД установлено увеличение частоты эклампсии в 2 раза, экстренного кесарева сечения — в 1,6 раза по сравнению с женщинами без нарушения углеводного обмена [491].

В работе G. S. Berkowitz и соавт. (1992) отмечено, что частота преэклампсии выше у женщин с ГСД, выявленным в третьем триместре гестации (7,5 %) по сравнению со здоровыми беременными (5,4 %). В то же время авторы установили, что при диагностике ГСД в сроке беременности ранее 24 недель его частота более чем в 2,5 раза выше и составляет 14,5 % [492]. По результатам популяционного бразильского исследования (2001), включавшего 4977 беременных женщин, установлено, что ГСД, диагностированный по критериям АДА (2000), повышал риск развития гестоза (преэклампсии) на 128 %, в то время как по критериям ВОЗ (1998) — на 94 % [58]. Исследования ряда авторов показали, что гиперинсулинемия и (или) гипергликемия в первой половине беременности ассоциируются с развитием гестационной гипертензии и впоследствии — преэклампсии [64, 493–494]. Тем не менее, существует ряд исследований, в которых связь ГСД и артериальной гипертензии во время беременности не подтвердилась [17, 484].

В исследовании A. Caruso и соавт. (1999) установлено существенное снижение индекса чувствительности к инсулину (около 40 %) в группе женщин с гестационной гипертензией, в то время как у женщин с преэклампсией не было значительной разницы с группой контроля (рис. 4.16) [495].

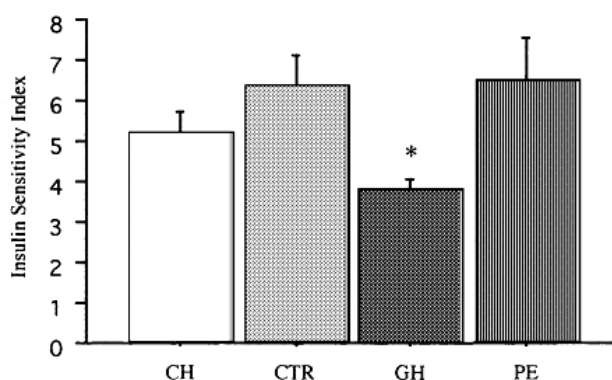


Рис. 4.16. Индекс чувствительности к инсулину у беременных женщин с артериальной гипертензией (CH), гестационной гипертензией (GH), преэклампсией (PE) и группы контроля (CTR) [495]; * $p < 0,03$ по сравнению с группой контроля

Результаты собственных исследований осложнений гестационного процесса у женщ ГСД представлены в табл. 4.107.

В отечественной литературе и практической деятельности используется иная терми гия и градация отеков, протеинурии и гипертензивных расстройств во время беременн родов и в послеродовый период, в соответствии с которыми результаты продублированы в 4.108.

Таблица

Осложнения у женщин с ГСД во время беременности, родов и в послеродовый период (n = 536)

№	Осложнение	Число беременн с осложнением		
				95
O10	Существовавшая ранее артериальная гипертензия, осложн ность, роды и послеродовый период			2,2
O12	Вызванные беременностью отеки и протеинурия без артериальной гипертензии			16,0
O13	Вызванная беременностью гестационная гипертензия без значительной протеинурии			28,3
O14	Вызванная беременностью гестационная гипертензия со з протеинурией			12,1
O14.0	Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести			0,3
O15.1	Тяжелая преэклампсия			1,4
O15	Эклампсия			5,6
O15.0	Эклампсия во время беременности			-0,2
O15.1	Эклампсия в родах			5,4
O16	Артериальная гипертензия у матери неуточненная			-0,0

Таблица

Частота гестозов у беременных с гестационным сахарным диабетом (n = 536)

Клинический вариант	Число беременн с осложнением		
			95
Ранний гестоз			33,5
Поздний гестоз, в т. ч.:			65,3
– классическая триада			50,4

– моносимптомный, в т. ч.:			14,58
– отечный синдром			12,16
– гестационная гипертензия			1,11
– сочетание 2 симптомов (гестационная гипертензия + отеки)			0,36
– сочетание 2 симптомов (гестационная гипертензия + протеинурия)			5,26

Ранние гестозы отмечались у 202 женщин (37,69 %; 95 % CI 33,57–41,81), относительный риск (RR) в отношении раннего гестоза составил 0,82 (95 % CI 0,65–1,03). Поздние гестозы зарегистрированы у 371 беременной (69,22 %; 95 % CI 65,30–73,14), то есть 11,5 раз чаще, чем при беременности без нарушения углеводного обмена.

Относительно механизмов повышения уровня АД во время гестации имеются данные о роли гиперинсулинемии и эндотелиальной дисфункции. Сделано предположение, что гиперинсулинемия может прямо способствовать развитию артериальной гипертензии путем повышения реабсорбции натрия в почках и стимуляции симпатической нервной системы. В то же время ИР и (или) гипергликемия способствуют развитию эндотелиальной дисфункции [495]. Данные G. Paradisi и соавт. (2002) показали, что у беременных с нарушениями углеводного обмена имеет место эндотелиальная дисфункция, которая рассматривается авторами как ранний маркер развития макрососудистых осложнений. Она соотносится с уровнем гликемии и объясняет повышенный риск развития артериальной гипертензии [496]. По J. G. Ray и соавт. (2005) комплекс гипертензивных нарушений, а также инфаркты плаценты, обусловленные патологическими изменениями плацентарных сосудов при ГСД, получил название материнский плацентарный синдром [497].

Осложнения у женщины, связанные с состоянием плода. Известным осложнением нарушения углеводного обмена является многоводие, связанное с повышением концентрации глюкозы в околоплодных водах, что обуславливает увеличение их количества вследствие осмотического эффекта, полиурии плода, нарушения всасывания и секреции амниотической жидкости; с повышением содержания пролактина (блокирует трансмембранный переход жидкости, участвует в регуляции ионного состава околоплодных вод). Многие авторы указывают, что многоводие способствует развитию слабости родовых сил и гипотонии матки, часто сочетается с внутриутробной гибелью плода [15, 279, 290] (табл. 4.109).

Таблица 4.109

Осложнения у женщины, связанные с состоянием плода, и возможные трудности родоразрешения, по данным разных авторов

Литературный источник	Нарушения	Частота (%)/степень
M. J. McMahon et al., 1998 [290] N. M. Nordin et al., 2006 [218] N. M. Милованов, 1999 [279]	Многоводие	Риск повышен RR = 3,0 (95 % CI 1, Риск повышен
M. J. McMahon et al., 1998 [290]	Маловодие	Риск повышен
R. W. Simpson, S. J. Kast, 2000 [487] K. Johns et al., 2006 [498]	Увеличение продолжительности	Нет различий Риск повышен

По нашим данным, многоводие выявлено у 125 (23,41 %; 95 % CI 19,88–26,94) пациенток, в том числе во втором триместре гестации — у 21 (16,80 %; 95 % CI 13,66–10,94), в третьем — у 104 (83,2 %; 95 % CI 80,10–86,30); маловодие диагностировано у 7 (1,31 %; 95 % CI 0,31–2,31) пациенток.

В то же время фетоплацентарная недостаточность в нашем исследовании была установлена у 363 (67,98 %; 95 % CI 64,06–71,90) из 534 женщин с ГСД (в 9,31 раз чаще, чем в группе сравне-

ния). В табл. 4.110 представлена информация о формировании хронической фетоплацента недостаточности в зависимости от срока беременности (у части женщин она была несколько течение гестации).

Таблица

Фетоплацентарная недостаточность у женщин с гестационным сахарным диабетом

Срок беременности, н	Число женщин		
	с фетоплацентарной недостаточностью		
			95 % CI
28			5,34–9,66
30			12,10–17,9
34			31,12–3,1
38			59,31–67,5

Согласно нашим данным, фетоплацентарная недостаточность сопровождалась нарушением фетоплацентарного кровотока, выявлена I а степени тяжести у 258 (48,41 %; 95 % CI 4–52,72) пациенток, I б степени — у 92 (17,26 %; 95 % CI 14,13–20,40), II степени — у 13 (2,4 %; 95 % CI 1,07–3,81).

Одним из известных последствий ГСД является увеличение продолжительности течения беременности [498]. В исследовании S. Kharb (2000) показана негативная взаимосвязь продолжительности гестации и метаболического контроля при ГСД [499]. В нашем исследовании продолжительности гестации более 42 недель выявлено не было.

Не менее важным последствием ГСД является риск преждевременных родов. В работе M. Hedderon и соавт. (2003) частота преждевременных родов в группе женщин с ГСД составила 6,7 % по сравнению с 4,0 % без нарушения углеводного обмена [197].

По данным нашего исследования преждевременные роды были отмечены у 31 (5,81 %; CI 1,69–9,93; n = 534) беременных женщин с ГСД.

Осложнения родов. Разными авторами описан целый ряд осложнений, исследована частота акушерских вмешательств (табл. 4.111).

Таблица

Осложнения родов и акушерские вмешательства при гестационном сахарном диабете, по данным разных авторов

Литературный источник	Нарушение	Частота (%) / степ
C. Mami et al., 2000 [500]	Удлинение первого периода родов	Риск повышен
O. Langer et al., 2005 [434]	Удлинение второго периода родов	Риск повышен
Torres Ramirez, 2005 [72]	Преждевременный разрыв оболочек	Риск повышен
O. McMahon et al., 1998 [290]	Гипотоническое кровотечение	Риск повышен
R. W. Simpson, S. J. Kast, 2000 [487]	Общее число акушерских вмешательств	Риск повышен
D. L. LaVallie et al., 2003 [484]	Родоразрешение путем кесарева сечения	16,9 %
A. Malinowska-Polubiec et al., 2003 [501]		23,2 %
D. Watson et al., 2003 [502]		40,0 %
M. A. Berk et al., 1989 [503]		18,2 %
B. Persson, U. Hanson, 1998 [491]	Родоразрешение путем кесарева сечения	Риск повышен
K. R. Huddle, 2005 [364]		60,0 %
C. Mami et al., 2000 [500]		20,0 %
N. Carlotti et al., 2000 [483]		19,8 % (не изменено)
K. Langer et al., 2005 [434]		24,0 %

N. Carlotti et al., 2000 [483]	Наложение акушерских щип	13,5 %
A. Malinowska-Polubiec et al., 2003 [501]	Преждевременные роды	10,9 %
T. T. Lao, T. T. Ho, 2003 [504]		
I. Bar-Hava et al., 1997 [505]		6,2 %
F. P. Dunne et al., 2000 [506]	Самопроизвольный выкидыш в ранние сроки бе	Не достове

Наибольшее количество фактов об осложнениях родовой деятельности у женщин с нарушениями углеводного обмена накоплено в отношении увеличения числа акушерских вмешательств, прежде всего абдоминального родоразрешения путем кесарева сечения. Частота кесарева сечения, по данным разных авторов, составила от 16,9 до 60 % (OR = 1,82; 95 % CI 1,47–2,27). В Шведском национальном исследовании (1991–1993 гг., 3322 беременных с ГСД) показано увеличение частоты экстренного кесарева сечения в 1,6 раза по сравнению с общей популяцией [491]. В исследовании, проведенном в Австралии, куда были включены 1092 беременные женщины с ГСД, кесарево сечение выполнено у 19,8 % женщин и достоверно не отличалось от частоты оперативного родоразрешения у беременных без ГСД — 15,5 % ($p > 0,05$) [116].

Вместе с тем известен ряд работ, авторы которых не находят увеличения частоты осложнений беременности при ГСД. Так, в ретроспективном исследовании, проведенном R. W. Simpson и соавт. (Австралия, 1991–1997 гг.) с включением 788 беременных женщин (394 с ГСД, 394 без нарушения углеводного обмена) анализировались осложнения гестационного процесса (АГ, преэклампсия, акушерские вмешательства, клинически узкий таз, продолжительность беременности, длительность пребывания в стационаре, оценка по шкале Апгар, масса плода, макросомия, желтуха, гипогликемия) у беременных с ГСД с постпрандиальным уровнем глюкозы через 2 часа после нагрузки выше 8 мм/л [487]. Не обнаружено статистически значимых различий по сравнению с женщинами без нарушений углеводного обмена, но установлено большее число акушерских вмешательств в группе пациенток с ГСД [487].

В исследовании Н. В. Трусовой и соавт. (1998) сделан акцент на роль отягощенного акушерского анамнеза. Установлено, что у женщин с недиагностированной гипергликемией отмечались самопроизвольные выкидыши в ранние сроки беременности [303]. Вместе с тем имеются данные, что частота преждевременных родов при ГСД (6,2 %) не отличается от таковой у женщин без ГСД (6,5 %, $p = 0,82$); при этом женщины обеих групп независимо от срока родоразрешения имели схожие профили уровня гликемии за неделю до родов [505].

Из обследованных нами 536 женщин с ГСД роды проведены у 534 (99,63 %) беременных, у 2 (0,37 %) пациенток беременность закончилась самопроизвольным абортom в 16 и 17 недель гестации в связи с неразвивающейся беременностью (ГСД диагностирован в 12 недель).

По нашим данным, у 65,36 % (95 % CI 61,24–69,48) пациенток с ГСД имели место осложнения родовой деятельности; данные представлены в табл. 4.112.

Таблица 4.112

Осложнения родоразрешения у женщин с гестационным сахарным диабетом (n = 534)

№	Осложнение Вид	Число родо		
				95
O42	Преждевременный разрыв плодных оболочек			7,00
O60	Преждевременные роды			0,50
O62	Нарушения родовой деятельности (родовых сил)			19,80
O62.1	Первичная и вторичная слабость родовой деятельности			10,10
O62.2	Стремительные роды			5,70
O66.0	Затрудненные роды (дистоция) вследствие предлежания пл			-1,40

O66.2	Затрудненные роды вследствие необычно крупного плода			-0,1
O67	Роды и родоразрешение, осложнившиеся кровотечением во			2,8

Особенности родоразрешения обследованных нами женщин представлены в табл. 4.11

Таблица

Виды родоразрешения у беременных с гестационным сахарным диабетом (n = 534)

Родоразрешение		Число родов		
№	Вид			95
O80	Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение			57,3
O81	Роды одноплодные, родоразрешение с наложением щипцов			-0,1
O82	Роды одноплодные, родоразрешение посредством кесарева сечения, из них:			33,3
O82.1	– срочные			20,4
O84	Роды многоплодные			-1,4
O84.2	Роды многоплодные, полностью путем кесарева сечения			-1,4

С учетом имеющихся осложнений родовой деятельности у беременных женщин с ГСД, хранятся высокая частота родоразрешения абдоминальным способом — 200 случаев кесарева сечения, причем 48 (24,0 %) — по экстренным показаниям.

Экстрагенитальная патология. На основании анализа данных литературы отмечено наличие частоты экстрагенитальной патологии у беременных женщин с ГСД, прежде всего инфекций мочевыводящих путей (табл. 4.114).

Таблица

Воспалительные заболевания в период беременности, по данным разных авторов

Литературный источник	Нарушение	Частота (%)/степень
H. X. Yang et al., 2005 [289]	Кандидозный вульвовагинит	15,3–17,4 % (контроль 7,2)
R. Lopez-Perez et al., 1996 [395]	Кариес, гингивит и болезни пародонта	Высокий риск
M. A. Ramirez Torres, 2005 [72], M. Balsells et al., 1997 [486]	Инфекции мочеполовых путей	Высокий риск 8 %

По данным D. Nowakowska и соавт. (2004), установлено, что риск кандидозных вульвовагинитов у пациенток с СД в 4, а у беременных с ГСД по меньшей мере в 2 раза выше, чем у здоровых не беременных женщин [507].

В исследовании, проведенном R. Lopez-Perez и соавт. в 1996 г., показано, что ГСД сопряжено с высоким риском развития болезней пародонта, что требует проведения обязательных профилактических мероприятий у женщин с факторами риска развития нарушения углеводного обмена во время беременности [395].

Согласно нашим данным у женщин с ГСД из патологии воспалительного характера диагностируют заболевания женских половых органов, которые составляют 42,16 % (табл. 4.115).

Кроме воспалительных заболеваний у обследованных нами женщин установлены следующие экстрагенитальные заболевания: патология эндокринной системы — у 79,11 %, общесоматическая — у 69,10 %.

Различные гинекологические заболевания имели место у 43,84 % пациенток. Отмечена связь класса ГСД с гиперандрогенией (адреногенитальным синдромом), которая определялась у 58 женщин и составила 10,8 % от общего количества обследованных женщин ($r_s = 0,298$, $p = 0,001$). Корреляция класса ГСД с показателями АД до беременности отсутствовала.

Заболевания воспалительного характера у беременных с гестационным сахарным диабетом (n = 536)

Заболевание	Число беременных	
		95 % CI
Инфекции мочевыводящих путей	2	16,08–33,3
Вульвовагиниты, из них:	4	38,04–46,3
– кандидозный	1	16,70–22,3
– трихомоноз	1	4,37–8,6
– другой этиологии	1	13,53–18,9
Токсоплазмоз		0,50–3,4

4.7.1.2. Последствия для плода

Гипергликемия матери и связанная с ней эксцессивная доставка глюкозы плоду приводит к фетальному гиперинсулинизму, который способствует развитию осложнений у плода. Существует точка зрения о мультифакторном характере диабетической эмбриопатии: гипергликемический статус, дефицит эссенциальных ЖК (фосфолипидов), нарушение обмена аминокислот (лейцина) [508–509].

Наиболее частыми клиническими проявлениями, которые встречаются во время беременности при ГСД, являются чрезмерная длина плода; повышенный риск внутриутробной гибели; неонатальные осложнения, связанные с гипогликемией и незрелостью легких и печени [510]. Описан ряд и других нарушений, развивающихся у плода в процессе гестации. В проспективных исследованиях показано, что факторами риска развития осложнений у плода являются продолжительность гестации, возраст матери, масса тела плода, уровень HbA_{1c} [511], а также наличие у матери ожирения [512].

По данным М. В. Федоровой и соавт. (2001), у детей, рожденных матерями с ГСД, признаки диабетической фетопатии (ДФ) отмечены в 49 % случаев. Под диабетической фетопатией понимают «состояние, характеризующееся комплексом фенотипических признаков в сочетании с изменениями в ЦНС и других органах и системах» [513]. По мнению указанных авторов ДФ развивается на фоне плацентарной недостаточности, имеющей свои черты и особенности. В МКБ-10 отсутствует понятие ДФ, данное состояние включается в XVI класс (отдельные состояния, возникающие в перинатальный период), в частности в рубрику P70 (преходящие нарушения углеводного обмена, специфические для плода и новорожденного).

К фенотипическим признакам М. В. Федорова относит 14 симптомов, которые встречаются с разной частотой и в различных сочетаниях (табл. 4.116).

Таким образом, на основании исследований, проведенных М. В. Федоровой и соавт. (2001), наиболее часто встречаются такие фенотипические признаки, как пастозность мягких тканей, гепатомегалия, лунообразное лицо, короткая шея, избыточная масса тела, короткие конечности, гипертрихоз, одутловатость лица. Исследователи утверждают, что симптомокомплекс ДФ включает не только фенотипические признаки, но и замедленное развитие функциональных систем плода и новорожденного, она может проявляться и диспропорциональным строением некоторых внутренних органов. Гипертрофия одних органов (в первую очередь сердца, надпочечников, реже — печени и почек) может сочетаться с уменьшением массы других жизненно важных органов — головного мозга и тимуса [513].

Фенотипические признаки диабетической фетопатии у детей при рождении [493]

Признак	Вс	Категории детей по массе, %		
		мало	норма	круп
Избыточная масса				
Одутловатость		1	2	4
Лунообразное лицо		3	5	8
Короткая шея		3	3	5
«Заплывшие» глаза		1	1	3
Общая пастозность		7	7	9
Выраженный плечевой пояс		8	1	3
Гипертрихоз		2	1	3
Кардиомиопатия		1	3	4
Гепатомегалия		4	7	8
Спленомегалия		1	1	2
Нависающий лоб			1	9
Длинное туловище		5	9	2
Короткие конечности		1	2	3

Согласно нашим данным, ДФ выявлена у 213 из 538 новорожденных, что составило 39,4 % от общего количества детей, рожденных матерями с ГСД.

В табл. 4.117 представлен анализ связи антропометрических параметров детей, рожденных матерями с ГСД.

Таблица

Связь гестационного сахарного диабета с антропометрическими параметрами новорожденных при одноплодной беременности

Антропометрический параметр			
Масса тела	5	0,	<0
Длина	5	0,	0,
ИМТ	5	0,	<0

Таким образом, нами установлена статистически значимая ($p < 0,001$), но весьма слабая связь массы тела и ИМТ новорожденного с классом ГСД.

Нарушения углеводного обмена у плода и новорожденного. В МКБ-10 представлены виды преходящих нарушений углеводного обмена у плода и новорожденного, среди которых отмечен и синдром новорожденного, рожденного матерью с ГСД (табл. 4.118).

Многие исследователи изучали распространенность и выраженность нарушений углеводного обмена у младенцев, рожденных женщинами с ГСД. Наиболее серьезным неонатальным последствием при данном нарушении углеводного обмена является гипогликемия новорожденного. В качестве главной причины гипогликемии плода рассматривается фетальный гиперинсулинизм, развивающийся на фоне гипергликемии матери и повышенного поступления глюкозы к плоду [510–511]. В экспериментальных исследованиях Т. Harder и соавт. (1999) установлено, что преходящий гиперинсулинизм связан с нарушением регуляции и гиперстимуляцией креатической секреции инсулина у плода [512].

Таблица

Нарушения углеводного обмена у плода и новорожденного

№	Нарушение
P70	Преходящие нарушения углеводного обмена, специфичные для плода и новорожденного
P70.0	Синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом
P70.1	Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом

	Сахарный диабет (развившийся до беременности) у матери, поражающий плод или новорожденного (с гипогликемией)
P70.2	Сахарный диабет новорожденного
P70.3	Ятрогенная неонатальная гипогликемия
P70.4	Другие неонатальные гипогликемии Преходящая неонатальная гипогликемия
P70.8	Другие преходящие нарушения углеводного обмена у плода и новорожденного
P70.9	Преходящее нарушение углеводного обмена у плода и новорожденного неуточненное

По данным R. S. Van Howe и M. R. Storms (2006), первые 90 минут жизни новорожденного характеризуются наиболее низким уровнем глюкозы в крови. В связи с этим в первые 2 часа жизни необходим мониторинг гликемии у новорожденных. По данным этих исследователей, уровень глюкозы в пуповине не позволяет идентифицировать новорожденных с синдромом гипогликемии [514].

Частота неонатальной гипогликемии у младенцев, рожденных женщинами с ГСД, по данным различных исследований, колеблется от 5 до 47 %. Данные в сравнении с беременными без диабета представлены в табл. 4.119.

Таблица 4.119

Частота развития гипогликемических реакций у новорожденных, по данным разных авторов

Автор, год	Литература	Частота (%), степень риска
A. Malinowska-Polubiec et al., 2003	[50]	15,6 %
D. Shan et al., 2003	[30]	5,0 %
C. Mami et al., 2000	[50]	4,6 %
Y. Ma et al., 1997	[51]	18,9 %
D. Simmons et al., 2000	[51]	6,9 %
R. K. Agrawal et al., 2000	[33]	47,0 % (в первые 2 часа после родов) OR = 1,3–40,7)
E. Stenninger et al., 1997	[51]	17,0 %
G. Penza et al., 1996	[36]	39,8 %
O. Langer et al., 2005	[43]	18,0 % OR = 2,98 (95 % CI 1,8–4,8)

В работе E. Stenninger и соавт. (1997) показано, что 17 % младенцев, рожденных женщинами с ГСД, имеют уровень гликемии менее 1,0 мМ/л в течение 2 часов после родоразрешения (ранняя фетальная гипогликемия) [517]. D. Watson и соавт. (2003) определили, что 29 % детей, родившихся у женщин с ГСД, нуждались в интенсивной терапии, из них 40 % — в связи с развитием гипогликемического состояния и 40 % — в связи с респираторным дистресс-синдромом [502].

В научных работах изучены факторы риска неонатальной гипогликемии, возникающие у новорожденных при нарушении углеводного обмена у матери во время беременности [516] (табл. 4.120).

Таблица 4.120

Предикторы неонатальной гипогликемии при гестационном сахарном диабете, по данным разных авторов

Фактор риска	Автор, год, источник
Гипергликемия матери	D. Simmons et al., 2000 [516]
Гипергликемия матери Неадекватный контроль гликемии в последние недели беременности	Czajkowski et al., 1999 [518]
Гипергликемия матери	R. K. Agrawal et al., 2000 [331]

Нарушение толерантности к глюкозе до 28 недель гестации	
Гипергликемия матери Молодой возраст матери	R. S. Van Howe et al., 2006 [514]

Не было неожиданностью установление такого фактора риска гипогликемии новорожденных, как гипергликемия у женщины с ГСД [331, 516, 518]. Исследователи считают, что фекальная гипогликемия является результатом недостаточно адекватного контроля уровня гликемии последние недели беременности [518]. В 2000 г. R. K. Agrawal и соавт. показали, что наибольший риск развития гипогликемических реакций отмечается у новорожденных, матери которых имели нарушения углеводного обмена до 28-й недели гестации (OR = 7,2; 95 % CI 1,3–331). Исследователи указывают, что масса тела детей с гипогликемией не отличалась от младенцев, рожденных без данного осложнения.

По нашим данным, у 116 младенцев (21,56 %; 95 % CI 18,03–25,09), рожденных матерями с ГСД, диагностированы гипогликемические состояния, которые были купированы дополнительным введением глюкозы.

Макросомия. Одной из наиболее изучаемых проблем во время беременности, осложненной ГСД, является развитие макросомии. В базе данных PubMed на 01.03.2009 г. ресурс литературных источников по данной проблеме составил 1584. Частота развития макросомии у плода новорожденного, по данным разных авторов, колеблется от 3 до 45 % [434].

Методы определения. Для выявления макросомии основное значение имеет фетальная биометрия. Контроль размеров длины плода весьма сложен; показатели зависят от многих факторов (пола, расы, массы матери до беременности и др.). Проведены исследования диагностической значимости различных тестов, большинство из которых основано на УЗИ различных частей тела плода [383–384, 386]. S. Coster и соавт. (2000) определили, что при ГСД плод имеет выраженную подкожно-жировую клетчатку, особенно на предплечье и бедре в сроке 28–34 недели и плече в 34–38 недель гестации. Авторы показали, что толщина кожной складки плеча (данным УЗИ) после 34-й недели гестации адекватно коррелирует с массой тела новорожденного [519]. Кроме имеющихся общепринятых параметров, исследователи предлагают дополнительные расчетные показатели: общий индекс жира, общая масса жира, индекс массы тела [385–384, 386].

Предикторы макросомии. Определение предикторов макросомии имеет практическое значение для акушерской практики. Известны результаты исследований, авторы которых обнаружили ряд прогностических факторов макросомии при наличии у женщины ГСД (табл. 4.1)

Таблица

Предикторы макросомии, по данным разных авторов

Параметр	Литературный источник
Антропометрические данные женщины	N. Okunm et al., 1997 [520] A. Bronisz et al., 2005 [521]
Масса тела женщины до беременности	A. Pezzarossa et al., 1996 [522] A. Bronisz et al., 2005 [521]
Масса тела женщины перед родами	D. S. Hardy, 1999 [523]
ИМТ более 30 кг/м ²	M. C. Jolly et al., 2003 [524]
Прибавка массы тела во время беременности	A. Pezzarossa et al., 1996 [522] D. S. Hardy, 1999 [523] O. Giampietro, E. Matteucci, 1997 [525] A. Bronisz et al., 2005 [521]
Возраст старше 40 лет	M. C. Jolly et al., 2003 [524]
Антропометрические параметры плода	L. Suhonen et al., 2008 [524]
ГСД с ожирением	D. S. Hardy, 1999 [523]

ГСД без ожирения при тощаковой гликемии более 90	D. S. Hardy, 1999 [523] L. Suhonen, 2008 [526]
Повышенный базальный уровень ТГ при тощаковой гликемии более 105 мг/дл	S. D. McDonald et al., 2008 [527]
Результаты ПТТГ до 16–20 недель гестации	G. Mello et al., 1997 [335]
Высокий уровень тощаковой гликемии	D. S. Hardy, 1999 [523]
Уровень HbA _{1c} в первом и втором триместрах беременности	O. Giampietro, E. Matteucci, 1997 [525] A. Bronisz et al., 2005 [521]
Уровень ТГ в третьем триместре гестации	A. Bronisz et al., 2005 [521]

Наибольшее число исследований касается антропометрических параметров матери. Так, в исследовании по идентификации факторов риска макросомии и исходов беременности (1988–1997 гг., London), которое охватывало 350 311 беременных женщин (масса плода более 4000 г или выходящая за пределы 90 перцентиля) установлена значимость ИМТ у матери более 30 кг/м² (OR = 2,08; 95 % CI 1,99–2,17), возраста старше 40 лет (OR = 1,22; 95 % CI 1,11–1,35) [524]. В исследовании, проведенном в Канаде (209 случаев макросомии у беременных с ГСД), наиболее весомыми факторами риска оказались конституциональные факторы матери [520]. А. Pezzarossa и соавт. (1996) установили, что масса тела женщины с ГСД является важным предиктором развития макросомии, а прибавка массы более 9 килограмм за период гестации увеличивает риск развития макросомии в 2 раза [522]. В исследовании, выполненном в Польше, показано, что антропометрические факторы (рост и масса тела матери, прибавка массы тела за беременность) определяют риск развития макросомии по сравнению с возрастом, уровнем образования женщины и местом ее жительства [521].

Показана также прогностическая роль антропометрических параметров плода. Так, на основе компьютерной базы данных были изучены результаты обследования 1996 женщин, которые при одноплодной беременности в сроке 36 недель прошли УЗИ [526]. Величина окружности живота плода (ОЖП) позволила выявить массу тела новорожденного более 4500 г лучше, чем массу более 4000 г; при этом у 99 % новорожденных с массой тела более 4500 г ОЖП превышала 35 см. Таким образом, ОЖП позволяет весьма эффективно идентифицировать возможность макросомии. При ОЖП менее 35 см риск рождения детей с массой тела более 4500 г не превышает 1 %, при ОЖП 38 см и более такой риск равен 37 %. Вместе с тем было показано, что масса тела плода не коррелирует с массой тела и ИМТ матери при ГСД [500].

Ряд лабораторных параметров оказались предикторами развития макросомии. Результаты ПТТГ, проведенного до 16–20 недель гестации, служат наиболее важным фактором риска развития макросомии. Результаты строго взаимосвязаны при положительном тесте в этом сроке беременности [335]. По данным Р. М. Cata-lano и соавт. (2003), уровень тощаковой глюкозы у беременной с ГСД является наиболее строгим предиктором массы жировой ткани у новорожденных [528].

В исследовании, проведенном в 2005 г. G. Di Cianni и соавт., установлены независимые прогностические факторы развития макросомии, такие как ИМТ у женщины до беременности и тощаковый уровень сывороточных ТГ в последний триместр [529]. Показано, что при низком классе ГСД и уровне тощаковой гликемии более 105 мг/дл повышенное содержание ТГ в утреннее время способствует развитию фетальной макросомии и является ее предиктором [527].

В результате многоцентрового исследования, проведенного в Китае (713 беременных), показано, что ГСД отмечается в 6,9 % случаях. Масса плода коррелировала с ростом ($r = 0,23$; 95 % CI 0,15–0,30) и массой тела матери ($r = 0,32$; 95 % CI 0,25–0,39), а также с уровнем глюкозы

натошак ($r = 0,10$; 95 % CI 0,02–0,28) и не коррелировала с уровнем гликемии через 2 часа г нагрузки [73].

Причины макросомии. Длительное время считалось, что причиной усиленного роста да является избыточное поступление глюкозы через плаценту вследствие материнской гипогликемии, однако ряд исследований указывают на роль высоких концентраций аминокислот и липидов; повышенной активности ростовых гормонов; изменение уровня адипонектина и тина, а также на ожирение у матери [15, 121, 159]. Ряд авторов утверждают, что риск раз макросомии плода увеличивается при повышении уровня постпрандиальной гликемии, время как поддержание концентрации глюкозы в крови через 1 час после приема пищи в п лах между 6,7 мМ/л (120 мг/дл) и 7,8 мМ/л (140 мг/дл) значительно снижает риск возникн ния макросомии [21, 434]. Повышение уровня гликемии в материнском организме отмеч гипергликемией у плода; бета-клетки плода секретируют дополнительное количество инсу который увеличивает рост жировых депо, костей и всех внутренних органов, в то же время запасае избыток глюкозы в виде жировых соединений, способствуя чрезмерному увелич их размеров [21, 13, 121, 279, 400]. Результаты популяционного исследования, проведенн Бразилии (2001), показали интересные данные: если ГСД диагностировался по критериям (2000), то риск развития макросомии у плода повышался на 30 %, в то время как при испо вании более жестких критериев ВОЗ (1998) — на 45 % по сравнению с женщинами с физиче ски протекающей беременностью [495].

Последствия макросомии. Известны результаты ряда исследований последствий м сомии плода и степени их риска (табл. 4.122).

Таблица

Последствия макросомии для новорожденного, по данным разных авторов

Нарушение	Частота степень р	Литературный источник
Клинически узкий таз	Риск не по	R. W. Simpson, S. J. Kast, 2000 [487]
Асфиксия, связанная с макросомией	Риск пове в 2–3 р	B. Persson, U. Hanson, 1998 [491] R. Schwartz, K. Teramo, 1999 [389]
Родовая травма, связанная с макросомией	Риск пове в 2–3 р	B. Persson, U. Hanson, 1998 [491] R. Schwartz, K. Teramo, 1999 [389]
Удлинение 1-го периода родов	OR = 1,57; 95 %	M. C. Jolly et al., 2003 [524]
Удлинение 2-го периода родов	OR = 2,03; 95 %	M. C. Jolly et al., 2003 [524]
Риск оперативного вагинального	OR = 1,76; 95 %	M. C. Jolly et al., 2003 [524]
Риск экстренного кесарева сечения	OR = 1,84; 95 %	M. C. Jolly et al., 2003 [524] C. D. Naylor et al., 1996 [530]
Риск послеродового кровотечения	OR = 2,01; 95 %	M. C. Jolly et al., 2003 [524]
Риск оценки по шкале Апгар мене	OR = 1,35; 95 %	M. C. Jolly et al., 2003 [524]
Риск необходимости интенсивной	OR = 1,51; 95 %	M. C. Jolly et al., 2003 [524]

Наиболее распространенная точка зрения заключается в том, что макросомия повы риск развития гипоксии и родовой травмы, а также способствует мертворождению. В исс вании, проведенном в Соединенном Королевстве (2003), по идентификации демографиче факторов риска развития макросомии и исходов беременности установлено, что макросоми социровалась

с удлинением первого (OR = 1,57; 95 % CI 1,51–1,63) и второго периода родов (OR = 2,03; CI 1,88–2,19), повышением риска оперативного вагинального родоразрешения (OR = 1,76; CI 1,68–1,85), экстренного кесарева сечения (OR = 1,84; 95 % CI 1,75–1,93), послеродового

вотечения (OR = 2,01; 95 % CI 1,93–2,10), рождения детей с оценкой по шкале Апгар менее 4 баллов (OR = 1,35; 95 % CI 1,03–1,76), госпитализацией в отделения интенсивного лечения новорожденных (OR = 1,51; 95 % CI 1,38–1,68) [524]. В шведском национальном исследовании показано увеличение в 2–3 раза частоты фетальной макросомии, асфиксии и транзиторного тахипноэ по сравнению с младенцами, рожденными женщинами без нарушения углеводного обмена [491].

Группа Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators в ходе проспективного когортного исследования проводила анализ вида родоразрешения в зависимости от массы тела плода у женщин с ГСД (как манифестным на фоне лечения, так и нелеченым) в сравнении с женщинами без нарушения толерантности к глюкозе [530]. Из 3778 беременных на основании критериев National Diabetes Data Group (3-часовой ПТТГ с нагрузкой 100 г глюкозы в сроке гестации 28 недель) выявлено 143 женщины с ГСД, из них 115 не назначалось медикаментозное лечение. В сравнении со здоровыми женщинами нелеченные пациентки с ГСД имели большее количество случаев макросомии (28,7 % против 13,7 %, $p < 0,001$) и родоразрешения путем кесарева сечения (29,6 % против 20,2 %, $p = 0,02$). В группе беременных, получавших медикаментозное лечение, отмечалась нормализация массы плода, в то же время кесарево сечение выполнялось у 33 % женщин независимо от макросомии, а по сравнению со здоровыми беременными относительный риск родоразрешения путем кесарева сечения составил 2,1 (95 % CI 1,3–3,6). Поскольку раннее выявление и медикаментозная терапия ГСД приводит к снижению массы плода, высокая частота кесарева сечения не объяснима. Тем не менее, авторы считают, что ранняя диагностика и лечение ГСД может привести к снижению числа случаев родоразрешений оперативным способом [530].

В исследовании M. Kitajima и соавт. (2001) у беременных с факторами риска развития ГСД, но нормальными результатами ПТТГ отмечена корреляция уровня ТГ с массой тела плода [190].

Согласно нашим данным из 538 младенцев, рожденных матерями с ГСД, масса тела более 4000 г выявлена у 102 (18,96 %). Из общего количества детей масса тела более 4500 г, но менее 4999 г отмечена у 14 (2,60 %) новорожденных, от 5000 г до 5499 г — у 2 (0,37 %) и 5570 г — у 1 (0,19 %) ребенка.

Проведен сравнительный анализ массы тела детей, рожденных от женщин с ГСД и без нарушения углеводного обмена (табл. 4.123).

Таблица 4.123

Масса тела новорожденных от одноплодной беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом и при отсутствии нарушения углеводного обмена

Масса новорожд	Количество новорожденных			
	у беременных (n = 530)	в группе срав (n = 98)		
	% (95	% (95		
«Маловесные» к сроку гес	11 (8,58	7, (-1,62		
«Нормальные» к сроку гес	53 (49,65	86, (80,04		
«Крупные» к сроку гестации	34 (30,42	6, (-3,51		

Как следует из представленных данных, у младенцев, рожденных женщинами с ГСД, частота макросомии составляла 34,72 % (95 % CI 30,42–39,02) и была достоверно выше по сравне-

нию с женщинами группы сравнения (6,12 %, 95 % CI -3,51–15,71; $\chi^2 = 30,707$, $p < 0,001$). Таким образом, относительный риск (RR) развития макросомии при ГСД составляет 5,67 (95 % CI 2,16–15,28).

Дыхательные нарушения. При ГСД отмечается учащение дыхательных нарушений: транзиторного тахипноэ, внутриутробной асфиксии, респираторного дистресс-синдрома (4.124).

Респираторный дистресс-синдром (РДС) у новорожденных матерей с различными нарушениями углеводного обмена наблюдается чаще по сравнению с детьми, рожденными здоровыми женщинами [532]. Этиология РДС обусловлена модификацией метаболизма углеводов, антагонистическим эффектом инсулина в отношении кортизола и более медленной абсорбцией амниотической жидкости в процессе кесарева сечения, которое в последние годы часто выполняется беременным с различными нарушениями углеводного обмена.

Таблица

Дыхательные нарушения, характерные для перинатального периода, по данным разных авторов

Нарушение	Частота (%), степень	Литературный источник
Внутриутробная асфиксия	Нет различий	A. Malinowska-Polubiec et al., 2003 [501]
	Нет различий	B. Persson, U. Hanson, 1998 [491]
	Не изменена	R. Schwartz, K. Teramo, 1999 [389]
Респираторные осложнения	12,0 % OR = 1,51 (95 % CI 0,87–2,61)	O. Langer et al., 2005 [434]
Респираторный дистресс-синдром	Риск повышен	L. Cordero et al., 1998 [451]
	Риск повышен	Ma Y. et al., 1997 [515]
	Риск повышен	I. Jordan Garcia et al., 1997 [531]
	5 %	P. Matti et al., 1996 [532]
Транзиторное тахипноэ	Риск повышен в 2–3 раза	B. Persson, U. Hanson, 1998 [491]
Замедление созревания	Достоверное запаздывание OR = 1,3 (95 % CI 0,7–1,8)	J. M. Piper et al., 1998 [533] A. Cherif et al., 2008 [534]

В работе J. M. Piper и соавт. (1998) отмечено замедление созревания легочной ткани проявляется в запаздывании появления маркеров созревания легких. Запаздывание созревания, особенно синдром гиалиновых мембран, исследователи связывают с ослаблением контроля уровня гликемии в период беременности [533]. Однако некоторые авторы не отметили учащения частоты внутриутробной асфиксии [389, 491, 501].

В нашем исследовании патология дыхательной системы диагностирована у 121 новорожденного из 534 детей, рожденных матерями с ГСД (22,66 %; 95 % CI 19,13–26,19).

Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения. Прегестационный — хорошо известный фактор риска врожденных аномалий (пороков развития), деформаций хромосомных нарушений (МКБ-10), связанных с гипергликемией в период эмбриогенеза в последние недели гестации [356, 535]. Исследователи неоднократно поднимали вопрос о риске формирования ВПР у детей, матери которых имеют ГСД; была установлена повышенная частота врожденных аномалий и деформаций, которые получили название мальформации. Мальформация включает дефекты нервной трубки, каудальный дисгенез, вертебральные дефекты, врожденные пороки седалищно-бедренную дисплазию, почечные аномалии, а также краниофациальные аномалии. Краниофациальные аномалии (гемифациальная микросомия, микрогнатия, снижение слуха, эпидульба, дермоиды, сросшиеся шейные позвонки) получили название окулоаурикуловертебральной

плекс (Goldenhar-комплекс). Частота мальформации уменьшается на фоне прегестационной подготовки женщин к беременности. Исследователи считают, что дети, рожденные матерями с нарушениями углеводного обмена, должны проходить тесты на врожденные аномалии, в том числе краниофациальные [484, 498, 501, 531].

В табл. 4.125 приведены врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения, встречающиеся при ГСД (сохранена терминология авторов цитируемых работ).

Таблица 4.125

Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения, по данным разных авторов

Нарушение	Частота степень р	Литературный источник
Врожденные пороки развития	1,4 % (95 % CI 0,0-2,7 %)	T. Farrell et al., 2002 [130]
Малые аномалии (1 или более)	Риск повышен (соот типа)	U. M. Schaefer et al., 1997 [328]
	6,0 %	A. Garcia-Peterson et al., 2004 [536]
	2,9 %	U. M. Schaefer-Graf et al., 2000 [334]
Большие аномалии (1 или более)	Риск повышен (соот типа)	U. M. Schaefer-Graf et al., 2000 [334]
	3,8 %	A. Garcia-Peterson et al., 2004 [536]
	2,9 %	U. M. Schaefer et al., 1997 [328]
	2,4 %	U. M. Schaefer-Graf et al., 2000 [334]
Мальформация	5,7 %	A. Aberg et al., 2001 [537]
	Риск повышен	I. Jordan Garcia et al., 1999 [531]
	7,3 %	J. Kvetny et al., 1999 [489]
Мальформация ЦНС (анэнцефалия, гидроцефалия)	Риск повышен	J. L. Anderson et al., 2005 [538]
Краниофациальные аномалии: окуло-тебральный комплекс (гемифациальная микротия, снижение слуха, эпидермоиды, сросшиеся шейные позвонки)	Риск повышен	A. Ewart-Toland et al., 2000 [539]
Мускулоскелетные аномалии	0,9 %	D. L. LaVallie et al., 2003 [484]
Синдром каудальной регрессии	Риск повышен	D. Subtil et al., 1998 [540]
	2 %	A. Al Kaissi et al., 2008 [541]
Дистоция плеча	2,5 %, OR (95 % CI 0,5-12,0)	N. Carlotti et al., 2000 [483]
	0,2 %	O. Langer et al., 2005 [434]
Хромосомные аномалии	0,2 %	D. L. LaVallie et al., 2003 [484]
Врожденные пороки развития	4,3 %	A. Malinowska-Polubiec, 2003 [501]
Пороки сердца	1,3 %	A. Malinowska-Polubiec, 2003 [501]

В структуре больших ВПР наибольшую долю составляет патология сердечно-сосудистой системы (37,6 %), мышечно-скелетной (14,7 %) и центральной нервной (9,8 %), а также межорганные аномалии (16 %) [130]. В исследовании 2060 детей (1894 при одноплодной беременности, 142 — беременности двойней, 24 — тройней), рожденных женщинами с ГСД, мальформации сердца были выявлены у 1,4 % новорожденных, мочевыводящих путей — у 0,8 %, скелета — у 0,7 %, гипоспадия — у 0,3 %, ЦНС — у 0,2 %, лицевого черепа — у 0,2 %, ЖКТ — у 0,1 %, другие — у 0,3 % [536].

В то же время ряд исследователей утверждают, что ВПР у плода при ГСД встречается достаточно редко, поскольку обычно они формируются до 7-й недели, в то время как нарушения углеводного обмена чаще развиваются во втором и третьем триместрах гестации, то есть после завершения закладки жизненно важных органов [538–540].

Механизмы. Обсуждаются механизмы фетальной мальформации. При экспериментальном ГСД установлены 2 компонента: 1) прямой тератогенный эффект диабета в процессе развития плода в «критический период» органогенеза, 2) ассоциированный с прямым или косвенным влиянием на плаценту [542]. Исследовались проявления мальформации при экспериментальном ГСД, установлены биохимические и морфологические аномалии: врожденная катаракта вследствие биохимических дефектов (повышенная аккумуляция воды, концентрации сорбитола, активности альдозредуктазы); микрогнатия; гипоплазия тимуса, щитовидной и паращитовидных желез; аномалии сердца и крупных сосудов, причина которых связывалась с повышением концентрации перекисных липидов; частота аномалий уменьшалась при назначении беременным витаминов группы Е и С в адекватных для гестации дозах [543]. В экспериментальных условиях доказано, что дефект нервной трубки у плодов мышей при ГСД обусловлен развивающейся пергликемией [544].

Факторы риска и предикторы. Имеются исследования по выявлению факторов риска предикторов развития мальформации у плодов при ГСД (табл. 4.126).

Таблица

Предикторы мальформации при гестационном сахарном диабете, по данным разных авторов

Предикт	Частота (%), степень	Литературный источник
Класс ГСД	Риск повышен	A. Garcia-Peterson et al., 2004 [536]
Уровень тощаковой гликемии	OR = 1,13/10 мг/дл (95 % CI 1,09–1,34) в отношении детей	U. M. Schaefer et al., 1997 [328]
	OR = 1,13 (95 % CI 1,08–1,18)	U. M. Schaefer-Graf et al., 2000 [334]
Параметры гликемии	Риск повышен	U. M. Schaefer et al., 1997 [328]
Уровень HbA _{1c}	Риск повышен	U. M. Schaefer et al., 1997 [328]
ИМТ до беременности	Риск повышен	A. Garcia-Peterson et al., 2004 [536]
Выраженное ожирение	RR = 0,95 (95 % CI 0,6–1,4)	T. T. Lao, L. F. Ho, 2000 [545]
	В 3,1 раз (95 % CI 1,2–7,2)	L. L. Moore et al., 2000 [546]

Большинство исследователей связали увеличение риска мальформации с параметрами характеризующими утяжеления класса ГСД.

Несколько работ подтвердили повышенную частоту больших ВПР при ГСД, однако развития пороков был повышен у детей, матери которых имели выраженную гипергликемию [130, 308, 334]. Так, U. M. Schaefer-Graf и соавт. (2000) при оценке факторов риска больших ВПР у 3743 детей, матери которых имели впервые выявленную гипергликемию во время беременности, обнаружили 1 или более больших ВПР у 108 (2,9 %) новорожденных, у 91 (2,4 %) диагностированы малые ВПР. Уровень глюкозы, взятой утром натощак, при первичной постановке диагноза оказался одним из лучших независимых предикторов ВПР (OR = 1,13; 95 % CI 1,08–1,14). При подразделении на подгруппы в зависимости от уровня тощаковой гликемии оказалось, что частота больших ВПР при уровне глюкозы в крови менее 6,7 ммМ/л (120 мг/дл) составила 2,1 %; от 6,7 до 14,4 ммМ/л (121–260 мг/дл) — 5,2 %; более 14,4 ммМ/л — 30,4 % [334]. Причем в случае развития больших ВПР, поражавших несколько систем органов, определены наиболее высокий базальный уровень гликемии (166 ± 64 мг/дл) по сравнению с ВПР, в

чавшими поражение одной системы органов (141 ± 55 мг/дл, $p < 0,04$) и отсутствием ВПР (115 ± 38 мг/дл, $p < 0,0001$) [334].

Результаты проспективного исследования T. Farrell и соавт. (2002), включившего 1822 женщины с ГСД в период с 1985 по 2000 гг., свидетельствуют, что частота ВПР при нарушениях углеводного обмена составила 1,4 % (95 % CI 0,9–2,0). В течение 6 месяцев после родов женщинам был проведен ПГТГ, позволивший выявить наличие СД 2 типа у 13 % пациенток [130]. Оказалось, что частота ВПР у данной категории пациенток составила 4,6 % (95 % CI 2,3–8,2), что сопоставимо с частотой ВПР у женщин с СД 1 типа (5,9 %) и СД 2 типа (4,4 %), в то время как в оставшейся группе беременных с ГСД диагностировано всего 0,9 % ВПР (95 % CI 0,5–1,5) [130]. Данная особенность еще раз подтверждает гетерогенность диабета беременных.

При исследовании взаимосвязи между уровнем гликемии и развитием врожденных аномалий (3764 беременные женщины) установлено, что уровни тощаковой гликемии и HbA_{1c} были выше у женщин, дети которых имели большие и малые аномалии и генетические синдромы. Среди больших аномалий — кардиальные, мускулоскелетные, ЦНС, множественные. Множественные пороки развития чаще отмечались у беременных с изначальным (при установлении ГСД) высоким уровнем гликемии. Авторы не установили специфичных аномалий, присущих данному нарушению. Характер пороков развития соответствовал таковым у пациенток с СД 1 типа [334].

В исследовании 3743 беременных с ГСД (США), диагностированным после 20 недель гестации, проанализирована частота случаев мальформации, которые были подразделены на большие и малые [330]. Одна или более больших врожденных аномалий были установлены у 108 (2,9 %) новорожденных, малые — у 91 (2,4 %) ребенка. Параметры гликемии коррелировали с риском больших аномалий, но не малых. Лучшим независимым триггером больших аномалий был тощаковый уровень гликемии (OR = 1,13/10 мг/дл; 95 % CI 1,09–1,34), в том числе тощаковая гликемия до установления диагноза ГСД (OR = 1,13/10 мг/дл; 95 % CI 1,08–1,14). Стратификация женщин по уровню тощаковой гликемии до верификации ГСД позволила установить следующую частоту больших аномалий: 2,1 % ($n = 2973$) — с уровнем глюкозы в крови более 120 мг/дл; 5,2 % ($n = 747$) — с уровнем гликемии 121–260 мг/дл; 30,4 % ($n = 23$) — при гипергликемии более 260 мг/дл. Сделан вывод, что тощаковый уровень глюкозы в организме матери может служить предиктором больших, но не малых аномалий развития плода [328].

В ряде проспективных исследований медикаментозное лечение женщин с ГСД приводило к снижению дистоции плечиков как одного из наиболее часто дискутируемых исходов беременности. Вместе с тем в работе M. Vonotto и соавт. (2005) показано, что даже легкие отклонения толерантности к глюкозе могут сопровождаться повышением риска дисгармоничного роста плода [547].

Рядом исследований продемонстрирована взаимосвязь ВПР и массы тела матери. Установлено, что наибольшее число осложнений ассоциируется с выраженным ожирением женщины [545]. В исследовании по определению влияния ожирения матери с диабетом ($n = 22\,951$) на хромосомные врожденные дефекты показано, что у беременных с избыточной массой тела (ИМТ более 28 кг/м^2) по сравнению с женщинами с нормальной массой тела не отмечалось учащения формирования аномалий плода (RR = 0,95; 95 % CI 0,62–1,5). В то же время сочетание нарушения углеводного обмена и ожирения способствует увеличению числа аномалий в 3,1 раза (95 % CI 1,2–7,6). Наличие ГСД у пациенток без ожирения не увеличивало риск развития больших дефектов у новорожденных (RR = 0,98; 95 % CI 0,43–2,2) за исключением мускулоскелетных. Авторы утверждают, что диабет и ожирение выступают как синергисты [546].

В нашем исследовании ВПР не выявлены у детей, рожденных матерями с ГСД, в то время у одного (0,19 %) ребенка диагностирован ихтиоз и у 79 (14,68 %) — дистоция плечи

Другие нарушения. У младенцев, рожденных матерями с ГСД, отмечено учащение отклонений ряда лабораторных параметров (табл. 4.127).

Таблица

Описанные последствия для плода гестационного сахарного диабета матери, по данным разных авторов

Наруше	Частота (%), степень р	Литературный источни
Гипербилирубинемия	17,3	A. Malinowska-Polubiec, 2003 [501]
	Риск повышен	C. Mami et al., 2000 [500]
	25,0	L. Cordero et al., 1998 [451]
	25,1	G. Penza et al., 1996 [365]
	14 (OR = 1,13; 95 % CI 0,7	O. Langer et al., 2005 [434]
Гипокальциемия	Риск повышен	C. Mami et al., 2000 [500]
	4,0	L. Cordero et al., 1998 [451]
	7,0	G. Penza et al., 1996 [365]
Эритроцитоз	13 (OR = 1,61; 95 % CI 0,84	O. Langer et al., 2005 [434]
Полицитемия	5,0	L. Cordero et al., 1998 [451]
	Риск повышен	Y. Ma et al., 1997 [515]
Полиглобулинемия	Риск повышен	I. Jordan Garcia et al., 1999 [531]

Различные источники упоминают о связи ГСД с развитием полицитемии, желтухи и рожденных, гипокалиемии, однако данные достаточно противоречивы [21, 308, 451, 495, 501]. Гипербилирубинемия встречается в 15–30 % случаев за счет усиленного распада эритроцитов обусловленного повреждением структуры их мембран; полицитемия — в результате гипоксии сопровождающейся увеличенной продукцией эритропоэтина; гипокалиемия наблюдается в 10–15 % случаев в связи с гипомагниемией у матери, приводящей к супрессии паращитовидных желез плода [365, 434, 451, 495, 501, 515].

Диагностированные нами осложнения плода и новорожденного представлены в таблице 4.128.

У новорожденных имеется высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии (OR = 8,42; 95 % CI 2,13–33,18), поражения легких (RR = 3,23; 95 % CI 2,46–4,22), в меньшей степени ишемически-гипоксического поражения ЦНС (RR = 2,34; 95 % CI 1,25–4,18) и неонатальной желтухи (RR = 1,50; 95 % CI 1,22–1,82) по сравнению с младенцами, рожденными матерями без нарушения углеводного обмена.

Таблица

Последствия для ребенка, рожденного матерью с гестационным сахарным диабетом

Ослож	ГСД		Без ГСД		Относительный риск
	(n = 50)	(n = 50)	(n = 50)	(n = 50)	
Желтуха новорожден	6 (12,0)	4 (8,0)	1,5	1,5	1,5
Симптомы ЦНС	2 (4,0)	1 (2,0)	2,0	2,0	2,0
Внутриутробные и	3 (6,0)	2 (4,0)	1,5	1,5	1,5
Дыхательные расстройства	2 (4,0)	1 (2,0)	2,0	2,0	2,0
Сердечно-сосуд-дис	1 (2,0)	0 (0,0)	∞	∞	∞

		(13,5)		(-5,6)			
Дистоция плечиков	1	(-1,4)		(-5,6)			0,
Гипогликемия новорожденного	2	(18,0)					
Диабетическая фет	3	(35,4)					

Другие последствия. Наряду с макросомией авторы отмечают у женщины с ГСД увеличение частоты рождения детей с низкой массой тела (табл. 4.129).

Таблица 4.129

Описанные последствия для плода при гестационном сахарном диабете

Нарушение	Частота (%), степень	Литературный источник
Гипотрофия плода	Риск повышен на	N. Carlotti et al., 2000 [483]
Гипертрофическая кардиомиопатия	Риск повыше	I. Jordan Garcia et al., 1999 [531]
Сепсис	10,7 %	I. Jordan Garcia et al., 1999 [531]
Изменение поведения плода	Риск повыше	C. L. Allen, B. S. Kisilevsky, 1999

По нашим данным, 10 (1,86 %) из 538 детей рождены с массой тела до 2500 г, из них 6 имели вес при рождении от 1500 до 2500, трое — до 1499 г, и один жизнеспособный плод рожден на 161 день гестации с массой тела 500 г.

В одном из исследований, выполненном I. Jordan Garcia и соавт. (1999), показана значительная частота диагностированного у новорожденных сепсиса, который составил 10,7 % [531]. Отмечается изменение поведения плода в зависимости от уровня глюкозы в крови матери, что может свидетельствовать о незрелости и дифференциальном функциональном развитии сенсорно-моторного ответа систем плода [535].

В процессе проведенного исследования нами установлена взаимосвязь класса ГСД и развития осложнений у новорожденных (табл. 4.130).

Таблица 4.130

Связь гестационного сахарного диабета с осложнениями у новорожденных (n = 538)

Осложнение		
Внутриутробные инфекции, специфичные для перинатального периода		
Дыхательные расстройства у новорожденного (РДС)		
Сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальный период		
Неонатальная желтуха		
Синдром новорожденного, рожденного матерью с гестационным сахарным диабетом		
Другие нарушения церебрального статуса новорожденного		

Таким образом, установлена достоверная, но весьма невысокая связь ГСД с осложнениями новорожденного — респираторным дистресс-синдромом, нарушениями церебрального статуса, сердечно-сосудистыми состояниями и врожденными инфекциями, развившимися в перинатальном периоде.

Неблагоприятные исходы при гестационном сахарном диабете

Результаты других нарушений у детей, рожденных женщинами с ГСД, представлены в табл. 4.131.

Описанные неблагоприятные события для плода, по данным разных авторов

Наруше	Частота (%), степень ри	Литературный источн
Родовая травма	Риск повышен в 2–3 р	B. Persson, U. Hanson, 1998 [491]
	Относительное повышени	R. Schwartz, K. Teramo, 1999 [389]
	Риск не повышен	I. Jordan Garcia et al., 1999 [531]
Госпитализация в отделение интенсив	OR=1,51 (95 % CI 1,38–1,67)	M. C. Jolly et al., 2003 [524]
	29,0 %	D. Watson et al., 2003 [502]
	47,0 %	L. Cordero et al., 1998 [451]
Аntenатальная гибель	33,7, 1000	S. L. Wood et al., 2003 [548]
	OR=4,68 (95 % CI 1,67–13,4)	R. Schwartz, K. Teramo, 1999 [389]
	2,9 %	N. Carlotti et al., 2000 [483]
Внутриутробная смер	Относительное повышени	A. Aberg et al., 1997 [537]
Интранатальная смер	0,1 %	A. Malinowska-Polubiec, 2003 [501]
Неонатальная смерт	0,4 %	A. Malinowska-Polubiec, 2003 [501]
Перинатальная смерт	59, 21,0 %	M. Schmidt, 2001 [150]

Серьезным показателем влияния ГСД на плод является повышение риска перинатал смерти. Имеются данные, указывающие на высокий риск внутриутробной или неонатал гибели плода при базальном уровне гликемии у беременных во время гестации выше 5,5 мМ постпрандиальном — более 6,7 мМ/л, поэтому у данной категории женщин необходимо пдходить тщательное дородовое обследование состояния жизнедеятельности плода [21, 121, 122]. Согласно результатам исследования, проведенного в Бразилии (2001), риск перинатал смертности при ГСД, установленный по критериям АДА (2000), повышается на 21,0 %, время как по критериям ВОЗ значительно меньше (1998) — на 5,9 % [495].

Имеется мнение, что причиной развития гипогликемии плода является фетальный иринсулинизм [549–550]. В экспериментальных условиях Т. Harder и соавт. (1999) показали преходящий гиперинсулинизм связан с нарушением регуляции и гиперстимуляцией панкреической секреции инсулина [550]. В то же время G. I. Jordan и соавт. (1999) не выявили разл в отношении травматизма, острых фетальных осложнений, гипокальциемии у обследоваи новорожденных [531].

По данным городского центра «Экстрагенитальная патология и беременность» (У ГКБ), г. Минск), перинатальные потери составляют около 4,0 %. Структура перинатальны терь у женщин с ГСД представлена в табл. 4.132.

Таблица

Перинатальные потери у женщин с гестационным сахарным диабетом (n = 536)

Вид потери	Количество потерь	
	абс.	% (95 % CI)
Аntenатальная	7	1,31 (1,03–1,63)
Интранатальная	3	0,56 (-0,03–1,12)
Постнатальная	1	0,19 (-0,11–0,67)

По нашим данным перинатальная смертность у обследованных нами женщин при ГС, ставила 20,45 %, показатель мертворожденности — 18,59 %.

4.7.2. ЧАСТОТА ПОСЛЕДСТВИЙ ДЛЯ ЖЕНЩИНЫ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ПО СРАВНЕНИЮ С ПРЕГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Традиционно принято сравнивать исходы беременности при ГСД с наиболее хорошо изученными последствиями прегестационного СД (особенно СД 1 типа). Некоторые авторы продемонстрировали менее высокие показатели качества ведения женщин с ГСД по сравнению с прегестационным диабетом (табл. 4.133).

Таблица 4.133

Сравнение частоты последствий для матери прегестационного сахарного диабета по сравнению с гестационным (К. О. Mallah и соавт.) [551]

Осложнение	Результат по сравнению
Кесарево сечение	RR = 3,6 (95 % CI 2,3–
Гестационная гипертензия	RR = 3,0 (95 % CI 1,7–
Преждевременные роды (до 37 недель)	RR = 3,8 (95 % CI 2,5–
Общая оценка материнских, фетальных и неонатальных ос.	Риск сопоставим

Проводилась общая сравнительная оценка материнских, фетальных и неонатальных осложнений у 972 женщин с ГСД и у 71 женщины с прегестационным СД. Оказалось, что их частота, включая родоразрешение путем кесарева сечения, развитие макросомии и эпизоды неонатальной гипогликемии не отличались между группами. Вместе с тем частота гестационной гипертензии, родоразрешения абдоминальным способом, преждевременных родов у пациенток с СД 1 типа превышала таковую при ГСД. Авторы сделали вывод, что мониторинг и менеджмент прегестационного СД и ГСД должны быть идентичными [551].

Согласно нашим данным отмечалось более неблагоприятное течение беременности на фоне прегестационного СД 1 типа по сравнению с таковым при ГСД. Отмечены более частые эпизоды госпитализации в связи с декомпенсацией СД, а также по поводу развития осложнений беременности, что служило основанием родоразрешения путем кесарева сечения.

Таким образом, многочисленные клинические исследования указывают, что нарушение углеводного обмена во время беременности может привести к развитию ряда серьезных осложнений в материнском организме: невынашивание беременности, развитие позднего гестоза беременности (преэклампсия, эклампсия, отеки, гестационная гипертензия, протеинурия), многоводие, риск во время родов в связи с крупным плодом, увеличение частоты кесарева сечения, рост операционных и послеоперационных осложнений, стойкое повышение уровня АД, присоединение инфекций, повышение риска возникновения гипопизарного некроза (синдром Шихана) [1, 20, 121, 400].

4.7.3. ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ ПОВТОРНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Известен ряд исследований по определению частоты, факторов риска, рецидива и исходов ГСД во время наступления последующей беременности. Частота ГСД при повторных беременностях у женщин, имевших ГСД во время предыдущей гестации, по данным разных авторов, составляет от 35,6 до 68,0 % [531, 552–555].

Проводился сравнительный анализ исходов беременности при впервые диагностированном ГСД и повторных эпизодах ГСД. В исследовании (случай-контроль) проанализирована частота внутриутробной смерти плода (мертворождения) и большого гестационного возраста новорожденных у женщин с повторной беременностью, которая сопровождалась ГСД, в сравнении с первой беременностью, которая протекала без явного (диагностированного) ГСД (the Swedish Medical Birth Registry, 1987–1992 гг., n = 3958) [556]. Не было обнаружено различий в числах случаев мертворождений (OR = 1,33; 95 % CI 0,64–2,72). Частота внутриутробной смер-

ти плода была выше в группе с повторной беременностью и наличием ГСД (OR = 1,56; 95 % CI 1,12–2,19). Дети в этой группе имели большую массу тела (в среднем на 155 г; 95 % CI 183). Авторы делают вывод, что у беременных с повторным эпизодом ГСД перинатальный прогноз достоверно хуже, чем с впервые выявленным.

Анализ предшествующей беременности и ГСД, а также характеристик женщин до гестации позволил определить ряд предикторов повторного развития ГСД (табл. 4.134).

В одном из исследований (США, испанские женщины) выяснилось, что у женщин с рецидивом ГСД по сравнению со здоровыми пациентками выявлены: развитие ГСД в более раннем сроке гестации (30,3 и 32,5 недель, $p = 0,03$), назначение инсулинотерапии (25 % и 8 %, $p = 0,05$), развитие макросомии (26 % и 10 %, $p < 0,05$), большее число случаев госпитализации (10 % и 10 %, $p < 0,05$), рождение детей с большей массой тела (3656 г и 3373 г, $p = 0,004$), высокий уровень тощаковой (87,6 и 83 мг/дл, $p = 0,009$) и постпрандиальной (109,7 и 109,7 мг/дл, $p = 0,008$) гликемии. Авторы утверждают, что ожирение не повышало риск рецидива ГСД при последующих беременностях [554].

Таблица

Факторы риска рецидива гестационного сахарного диабета, по данным разных авторов

Литература	Частота рецидива	Фактор риска
C. Y. Spong et al.		Во время первой беременности: – развитие ГСД в раннем сроке – лечение инсулином – высокие тощаковые и постпрандиальные уровни глюкозы – макросомия
S. MacNeill et al.	31	Масса плода во время предыдущей беременности Масса тела до настоящей беременности
C. A. Major et al.		ИМТ выше 30 ($p < 0,04$; OR = 3,6; 95 % CI 1,1–25,9) ГСД, диагностированный ранее 24 нед. гестации, беременностью (OR = 20,4; 95 % CI 2,5–444) Потребность в инсулине ($p < 0,0002$; OR = 2,3; 95 % CI 1,3–3,4) Масса тела более 60 кг Интервал между беременностями более 24 месяца
P. Wein et al., 1998		Потребность в инсулине (OR = 11,26; 95 % CI 2,02–62,65) Макросомия (OR = 4,01; 95 % CI 1,40–11,49) Высокий класс ГСД (OR = 3,52; 95 % CI 1,60–7,76) Возраст старше 30 лет (OR = 2,27; 95 % CI 1,05–4,90)

В ходе ретроспективного когортного исследования (Канада) определена частота и скорректирована модель ГСД у женщин, у которых ранее (в период с 1980 по 1996 гг.) был диагностирован ГСД ($n = 651$). Частота рецидивов заболевания составила 35,6 % (95 % CI 31,9–40,1). Многофакторная регрессионная модель рецидива включала в качестве предикторов ГСД массу тела плода во время предыдущей беременности и массу тела матери до наступления настоящей беременности [552].

По данным С. А. Major и соавт. (1998), в отношении протективных факторов повторного эпизода ГСД указаны масса женщины менее 60 кг (OR = 2,9; 95 % CI 1,0–5,3, $p < 0,003$) и большой интервал времени между беременностями (OR = 1,6; 95 % CI 1,1–2,2, $p < 0,03$) [40].

По нашим данным, 94 женщины имели в анамнезе ГСД, что составило 27,59 % от числа женщин с повторной беременностью (95 % CI 22,79–32,19) и 41,59 % — от числа женщин с повторными родами (95 % CI 35,09–48,09).

Таким образом, все женщины, имевшие ГСД во время беременности, требуют обязательного динамического наблюдения терапевтом (эндокринологом, акушером-гинекологом) и при планировании последующих беременностей нуждаются в тщательном обследовании углеводного обмена.

4.7.4. ЧАСТОТА ПОСЛЕДСТВИЙ ДЛЯ ПЛОДА ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ПО СРАВНЕНИЮ С ПРЕГЕСТАЦИОННЫМ

По данным ретроспективного исследования частота врожденных аномалий у плода при наличии у матери прегестационного СД 1 типа (n = 2215) и СД 2 типа (n = 504), а также при выявленном во время беременности СД 2 типа (n = 22) и ГСД (n = 1685) составила соответственно 5,8 %, 3,3 %, 5,1 %, 0,9 % [557]. Результаты исследований по сравнению частоты последствий для плода представлены в табл. 4.135 [512, 557–559].

Таблица 4.135

Сравнение частоты последствий для плода при прегестационном и гестационном сахарном диабете

Осложнение	Частота % (по сравнению)		
Респираторный дистресс-синдром	13 %		
Повышенный риск поступления в отделение интенсивной терапии	4 %		
Структурные аномалии плода	0,9 % (при СД 1 — 5,8 при СД 2 типа — 3,3)		
Дистоция плеча или цефалопельвикал порция	2,2		
Макросомия	3,5		

В другом исследовании показана меньшая частота развития последствий и неблагоприятных исходов при наличии ГСД по сравнению с женщинами, имеющими СД 1 типа и СД 2 типа [512].

4.7.5. ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Имеется множества доказательств наличия отдаленных последствий ГСД как для матери, так и для плода.

4.7.5.1. Последствия для женщины

Наибольшее внимание уделяется нарушениям углеводного обмена после завершения беременности. В клинической практике, если уровень глюкозы в крови не нормализовался после родов (6–8-я неделя), проводится реклассификация данного состояния с учетом имеющейся в медицине нормативно-правовой базы (раздел 3.1).

По данным разных авторов частота нарушений углеводного обмена у женщин после эпизода ГСД существенно колеблется и зависит, в том числе от сроков наблюдения и особенностей гестации (табл. 4.136).

Таблица 4.136

Отдаленные последствия гестационного сахарного диабета для матери, по данным разных авторов

Наруш	Частота, %	Литературный источ
-------	------------	--------------------

НТГ	34 % 2 % (в течение 3 месяцев) 37 % (в течение 18,2–22,1 мес)	J. Lauenborg et al., 2004 [558] N. Carlotti et al., 2000 [483] K R. Huddle, 2002 [364]
Сахарный диабет	17 % (95 % CI 12–22 %) (в течение 5 лет)	G. N. Brankston et al., 2004 [420]
Сахарный диабет 2	2 % (в течение 3 месяцев) 29 % (в течение 4 лет) 53 % (в течение 11 лет) 15,4 % (через 11–26 месяце)	A. Ferrara et al., 2004 [55] N. Carlotti et al., 2000 [483] J. Steinhart et al., 1997 [560] T. A. Buchanan et al., 1999 [561]
Сахарный диабет 1	3 % (95 % CI 2–5 %) (9 месяцев после родов) 7 % (95 % CI 4–9 %) (2 года после родов)	G. N. Brankston et al., 2004 [559] M. Albareda et al., 2003 [562]

В работе R. M. McManus и соавт. (2001) установлено, что у кормящих женщин с преэклампсией ГСД в течение 3 месяцев после родоразрешения зарегистрировано нарушение функции бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [563].

В 2003 г. закончено исследование M. Albareda и его коллег, которое включало 696 женщин с ГСД [562]. Через 6,16 лет (0,05–13,73) наблюдения у 130 женщин было выявлено нарушение углеводного обмена (СД, НТГ, НГН), из них у 44 женщин развился СД, у 61 женщины — НТГ у 25 пациенток — НГН. Через 11 лет наблюдения риск развития СД составил 13,8 % у женщин с ГСД в анамнезе при отсутствии такового в контрольной группе ($p = 0,02$). Риск развития нарушения углеводного обмена составил соответственно 42,4 или 2,8 % ($p < 0,001$). Через 11 лет еще у 5 женщин диагностирован СД 1 типа, что составило 0,7 % (рис. 4.17) [562].

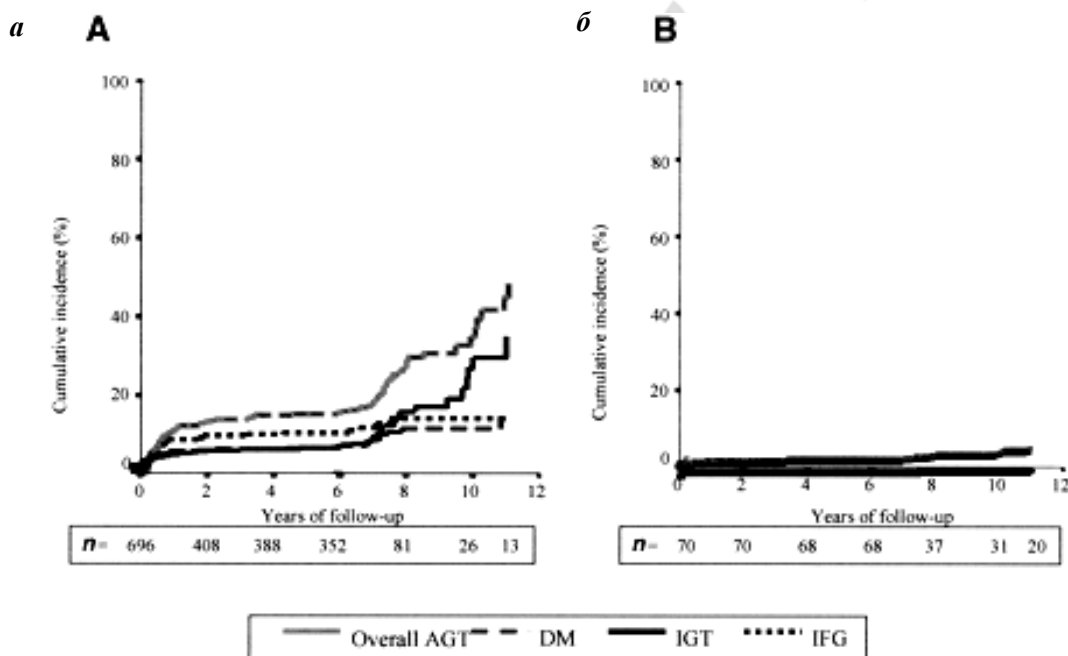


Рис. 4.17. Частота развития нарушений углеводного обмена (СД, НТГ, НГН) и СД у женщин с ГСД (а) и в группе контроля (б) [562]

Исследован риск развития СД у 437 женщин с ГСД (289 лечились только диетой, 14 лучали инсулинотерапию во время беременности). Кумулятивный риск развития диабета в течение 5 лет после родов составил 17 % (95 % CI 12–22 %). Риск СД 1 типа в течение 9 мес

после родов — около 3 % (95 % CI 2–5 %), через 2 года — 7 % (95 % CI 4–9 %). Нарастание риска развития СД 1 типа сопровождалось повышением числа антител к островковым клеткам (ICAs), а также к GAD, GADAs и тирозинфосфатазе ICA512/IA-2 (IA2As). Риск манифестации СД 1 типа увеличивался в зависимости от числа вышеперечисленных антител и при высоких референтных значениях одного антитела через 2 года от родоразрешения составлял 17 % (95 % CI 6–28 %), двух — 29 % (95 % CI 19–39 %), трех — 84 % (95 % CI 55–100 %). Авторы считают, что скрининг СД 1 типа в популяции женщин с эпизодами ГСД, имеющими высокий риск развития диабета, способствует ранней диагностике и принятию адекватной тактики ведения в дальнейшей жизни женщины [559].

При анализе ПТТГ Р. Wein и соавт. (1997) отмечено, что через 6 месяцев после родов из 2957 женщин, имеющих в анамнезе ГСД, у 59 (2 %) был установлен СД. При этом авторы обратили внимание на то, что у 31 женщины был недиагностированный прегестационный СД [564].

Исследователи отмечают этнические особенности последствий ГСД. Так, E. Kousta и соавт. (2005) сообщают, что НТГ в течение 20 месяцев после родоразрешения выявлена у 37 % пациенток (95 % CI 18,2–22,1) в смешанной популяции с предшествующим ГСД, причем этот показатель у женщин афро-карибского происхождения составлял 50 %, азиатско-индийского — 44 %, европейского — 28 % [565].

Кумулятивная частота развития СД 2 типа увеличивается со временем. Так, у женщин, имевших во время беременности ГСД (91 пациентка латиноамериканского происхождения), через 6 месяцев после родов СД не был диагностирован, однако через 11–26 месяцев был установлен у 14 женщин [561]. В работе С. Kim и соавт. (2002) показано, что кумулятивная частота СД была наиболее высокой в первые 5 лет после родов, в то время как после 10 лет устанавливалось плато развития нарушений углеводного обмена [566].

При сравнительном исследовании риска манифестации послеродового СД у женщин с ГСД, диагностированным в ранние сроки беременности, оказалось, что частота диабета (26,7 %) и НТГ (40,0 %) у женщин, у которых ГСД был выявлен в поздние сроки гестации, составила соответственно 1,4 % ($p = 0,0002$) и 5,6 % ($p < 0,001$) [567]. В то же время у пациенток с установленным в поздние сроки ГСД риск развития в послеродовой период СД минимален [568].

В последние годы наблюдается возрастание последствий ГСД. Так, в исследовании J. Lauenborg и соавт. (2004), проведенном в Дании, сопоставлялись 2 когорты женщин с ГСД: с «мягкой» и «умеренной» гипергликемией, получавших рациональное питание (старая когорта с 1979 по 1985 гг., $n = 24$ и новая когорта с 1987 по 2002 гг., $n = 512$). Частота СД в новой когорте была выше, чем в старой (40,9 % и 18,3 %; $p < 0,0005$). В табл. 4.137 представлены сравнительные данные двух когорт, касающиеся ассоциации между различными независимыми признаками и будущим развитием СД [558].

Авторы делают вывод, что увеличение новой когорты беременных с ГСД в основном связано с повышением ИМТ [558].

Результаты исследований указывают, что большинство случаев развившихся нарушений углеводного обмена принадлежит СД 2 типа, в то время как частота развития СД 1 типа варьирует от 0,7 % до 6,6 % при наблюдении за женщинами в течение 2–11 лет после родоразрешения; в частности, отмечена большая частота развития в популяции кавказских женщин и пациенток из Северной Европы, у которых риск развития СД 1 типа в общей популяции выше [95, 113, 308, 562]. После новых эпизодов ГСД манифестация СД 2 типа в дальнейшей жизни женщины изучается наиболее часто и имеет доказательную базу. Многие исследователи расценивают ГСД как предиктор развития СД 2 типа. С учетом результатов систематического обзора,

включившего 28 исследований, риск развития СД у женщин с наличием в анамнезе ГСД поставлен в табл. 4.138 [562, 569–573].

Таблица

Сравнение последствий гестационного сахарного диабета в старой (1979–1985 гг.) и новой (1987–2002 гг.) когортах [558]

Параметр	Новая и старая когорты	
	Новая когорта	Старая когорта
Общий риск (новая когорта и старая когорта)		2
ИМТ до беременности менее 25 кг/м ²		1
ИМТ до беременности более 25 и менее 30 кг/м ²		1
ИМТ до беременности более 30 кг/м ²		2
ГСД, диагностированный до 24 недель гестации		2
Уровень глюкозы в плазме крови при установлении диагноза ГСД		1
НТГ через 2 месяца после родов		2
Преждевременные роды (срок гестации менее 37 недель)		1
Возраст развития СД после родов		1
Семейный анамнез по СД		1

Таблица

Риск развития манифестного сахарного диабета, по данным разных авторов

Автор	Критерии	Число женщин	Этническое происхождение	Длительность наблюдения, лет	% тестируемых	Частота манифестного СД
J. B. O'Sullivan, 1993	1993		60 % белые 40 % другие	2		
M. J. McMahon, 1993			Латинское	0		
D. R. Hadden, 1993			Ирландское			
D. J. Pettitt, 1993			Пима	4		
M. C. Clark, 1997			Смешанное	1		
D. M. Stamilio et al., 1997	1997		73 % белые 17 % азиатское 10 % другие	3		
P. W. Franks, 2006 [570]			Пима	6		
R. S. Mazze, 1999	1999	1999	65 % белые 35 % афроамериканцы	3		
C. B. Williams, 1999			Немецкое			
P. M. Catalano, 1999		1999	82 % белые 6 % афроамериканцы 6 % латинское 6 % другие	6		

Окончание табл.

Автор	Критерии	Число женщин	Этническое происхождение	Длительность наблюдения, лет	% тестируемых	Частота манифестного СД
B. Persson, 1998			Шведское	3		
B. E. Metzger, 1998	1998	1998	24 % белые 31 % афроамериканцы 35 % латинское 10 % другие			

C. L. Kjos, 1996	19	19	Латинское	5		
C. L. Kjos, 1999	19	19	Латинское	5		
T. A. Buchanan,	19		Латинское	1		
T. T. Lao, L. F. Ho, 2000 [5]			Китайское			
A. Aberg, 2002 [4]			Шведское			
M. Albareda, 200	NDD		Испанское	6		
I. Y. Jarvela et al.			Финское			
K. Löbner et al., 2			Итальянское			

Таким образом, на основании вышеприведенных исследований можно заключить, что частота выявления СД 2 типа у женщин, имеющих в анамнезе ГСД, составляет от 2,6 % до 70,0 % в течение 5–16 лет последующей жизни.

В ходе нашего исследования на I этапе проводился мониторинг гликемии у женщин в течение суток после родоразрешения (результаты определения уровня глюкозы в крови через 1 час и через 1 сутки представлены в табл. 4.139).

Таблица 4.139

Параметры уровня гликемии после родов у женщин с гестационным сахарным диабетом

Уровень глюкозы	Динамика показателей							
	1	2	3	4	5	6	7	8
В течение 1 часа после родов			3					
В 1-е сутки после родов			4					

Через 1 час после родоразрешения уровень глюкозы в капиллярной крови находился в диапазоне от 2,35 до 8,50 ммМ/л (Me = 3,85) и имел тенденцию к повышению через сутки (Me = 4,74). В послеродовой период повышение уровня глюкозы в крови зарегистрировано у 12 женщин (2,25 %, CI 1,07–3,43); им был выставлен диагноз СД 1 типа и с целью компенсации углеводного обмена назначена инсулинотерапия в базис-болюсном режиме. Далее женщины наблюдались в УЗ «Городской эндокринологический диспансер» и в течение одного года — в городском центре «Экстрагенитальная патология и беременность» (УЗ «1 ГКБ», г. Минск).

Все остальные женщины наблюдались в городском центре «Экстрагенитальная патология и беременность» (УЗ «1 ГКБ», г. Минск) в течение 1 года с целью уточнения характера нарушения углеводного обмена. Контрольные исследования проводились в 6 недель, 6 и 12 месяцев после родов и включали клинический осмотр, оценку ИМТ, определение уровня гликемии, при нормальных значениях уровня глюкозы в крови — проведение ПТТГ с 75 г глюкозы с рекласификацией нарушений углеводного обмена.

На II этапе (через 6 недель после родов) из 536 женщин на обследование (глюкоза крови, по показаниям — ПТТГ) явилось около половины пациенток (n = 261, 48,69 %, ПТТГ проведен 43,66 %), на III этапе (через 6 месяцев) — около четверти (n = 152, 28,36 %, ПТТГ проведен 23,32 %): низкая явка объяснялась наличием маленьких детей и отсутствием дополнительной посторонней помощи. На IV этапе (через 12 месяцев) число женщин, обратившихся для обследова-

дования, увеличилось до 257 (47,95 %), а ПТТГ выполнен 42,91 % пациенткам. В итоге на I этапах не менее одного раза обследовано 457 (85,26 %) женщин. Динамика показателей уровня глюкозы в крови представлена в табл. 4.140.

Таблица

Динамика глюкозы в крови при проведении перорального теста толерантности к глюкозе

Уровень гликемии	Динамика показателей								
Через 6 недель									
Натощак			4,						
Через 1 час			6,						
Через 2 час			5,						
Через 6 месяцев									
Натощак			4,						
Через 1 час			6,						
Через 2 час			5,						
Через 12 месяцев									
Натощак			4,						
Через 1 час			6,						
Через 2 час			4,						

Систематизация выявленных нарушений углеводного обмена в разные сроки обследованных представлена в табл. 4.141.

По мере выявления нарушений углеводного обмена проводилась работа с женщинами по коррекции рациона питания и физической активности, пациенткам с СД 2 типа дополнительно назначался метформин 1000–1700 мг/сут с контролем уровня гликемии.

Таблица

Нарушения углеводного обмена у женщин через 6 недель, 6 и 12 месяцев после родов

Вид нарушений углеводного обмена	Сроки наблюдения		
	6 недель (n)	6 месяцев (n)	12 месяцев (n)
Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)	2 (0,77)	0	2 (0,78)
СД 2 типа	3 (1,15)	5 (3,29)	11 (4,22)
Нарушение гликемии натощак (НГН)	1 (0,38)	2 (1,32)	1 (0,40)
Всего	6 (2,30)	7 (4,61)	14 (5,40)

В итоге 12-месячного динамического наблюдения 469 женщин, которым выполнено лежащее комплексное исследование не менее 1 раза, проведена реклассификация нарушений углеводного обмена (табл. 4.142).

Таблица

Реклассификация нарушений углеводного обмена после родов у женщин с гестационным сахарным диабетом (n = 469)

Диагноз	Число обследованных женщин		
	абс.	%	95 % CI
СД 1 типа	1	2,1	-1,36–6,48
СД 2 типа	19	4,0	-0,46–8,56
НТГ	4	0,8	-1,70–3,40
НГН	4	0,8	-1,70–3,40
Всего	39	8,3	4,99–11,65

Отклонения уровня гликемии были зарегистрированы у 39 женщин, что составило 8,32 % от общего количества обследованных пациенток с ГСД (n = 469). Данные цифры характеризуют частоту нарушения углеводного обмена в течение года после родов у женщин с ГСД в период наблюдения с 1997 по 2007 гг.

Предикторы развития сахарного диабета после эпизода гестационного сахарного диабета. Как показывают результаты большинства исследований, основными независимыми предикторами развития СД после ГСД являются ИМТ женщины до беременности, высокий класс ГСД (высокие уровни гликемии при проведении ПТТГ и ранняя — до 24 недель — диагностика ГСД), а также уровень гипергликемии натощак за счет неадекватной бета-клеточной функции с целью преодоления инсулинорезистентности (табл. 4.143).

Таблица 4.143

Предикторы развития сахарного диабета у женщин, перенесших эпизод гестационного сахарного диабета, по данным разных авторов

Литературный источник	Дизайн исследования	Предиктор
M. Albareda et al.,	Испанская популяция	НТГ Избыточная масса тела до беременности
C. Kim et al., 2002	Мета-анализ (28 исследований)	Повышенный постпрандиальный уровень глюкозы во время беременности
F. Pallardo et al., 1999	588 женщин	Гипертриглицеридемия Ожирение Артериальная гипертензия Распределение жира (соотношение окружности талии и бедер)

Окончание табл. 4.143

Литературный источник	Дизайн исследования	Предиктор
J. Lauenborg, 2004	Датская популяция	Высокий уровень гликемии, требовавший лечения инсулином Преждевременные роды НТГ после родов Ожирение
C. L. Davis et al., 1999	437 женщин	Ожирение Избыточная масса до беременности
J. R. Steinhart et al., 2000	Когортное исследование	Для СД 2 типа: – тощаковый уровень глюкозы выше 5,83 мм/л – нарушение показателей ПТТГ (более 41 % женщин) Рецидивы ГСД
R. K. Peters et al., 2000	Латиносы	Большая прибавка массы тела
K. Löbner et al., 2000	Когортное исследование	Положительный тест на островковые аутоантитела Лечение инсулином во время беременности Ожирение

Нами определена связь ГСД с массой тела женщины и ИМТ до беременности, а также с распределением подкожно-жировой клетчатки (табл. 4.144).

Таблица 4.144

Связь гестационного сахарного диабета с антропометрическими параметрами женщин (n = 536)

Параметр	r	p
Масса тела до беременности	0,1	< 0,05
ИМТ до беременности	0,1	< 0,05

Ожирение по геноидному типу	0,1	0,1
Ожирение по андроидному типу	0,1	< 0
Масса женщины при установлении беременности	0,1	< 0

Избыточная масса тела до беременности была у 199 (37,13 %; 95 % CI 33,01–41,25) и женщин, ожирение различной степени выраженности — у 122 (22,76 %; 95 % CI 19,26–26,26) пациенток. Распределение подкожно-жировой клетчатки по андроидному типу выявлено у (36,38 %; 95 % CI 32,26–40,50) человек, по геноидному — у 126 (23,51; 95 % CI 20,01–27,01).

В датском когортном исследовании, проведенном у женщин с ГСД, поступавших в университетскую госпиталь Копенгагена в 1978–1996 гг. и лечившихся только диетой, в 2002 гг. (медиана срока наблюдения после беременности — 9,8 лет) исследовалась частота вития компонентов метаболического синдрома (по критериям ВОЗ). У женщин с прегестационным СД ($n = 481$, медиана возраста — 43 года) частота компонентов МС была в 3 раза выше сравнению с контрольной группой ($n = 1000$) [576]. Установлено, что нарушения липидного спектра крови и гиперинсулинемия при ГСД приводят к усугублению ИР и развитию в последующем СД у ряда женщин [153]. Интересно, что по данным M. Albareda и соавт. (2003) прегестационным фактором развития СД 2 типа оказался ИМТ до беременности более $26,4 \text{ кг/м}^2$, в то время как у женщин с СД 1 типа — ИМТ более 24 кг/м^2 [562].

У женщин с ГСД выявлено снижение способности бета-клеток островков Лангерганса высвободить секретину инсулина с целью компенсации ИР. Недостаточная секреция инсулина во время гестации является предиктором развития СД в дальнейшем. По данным S. L. Kjos и A. Buchanan (1999), дефект бета-клеточной функции может быть обусловлен аутоиммунными процессами в небольшой пропорции, но у большинства женщин антитела к островковым бета-клеткам не определяются во время беременности и в последующей жизни [328]. Более поздние данные указывают, что положительные пробы на наличие аутоантител (ICA, GAD) у женщин, имевших в анамнезе ГСД, не являются предиктором развития СД 1 типа [308, 562]. При обследовании пациенток с предшествующим ГСД исследовалась ассоциация с уровнем СРБ и другими факторами риска кардиоваскулярных нарушений [577]. Показана ассоциация предшествующего ГСД с СРБ — маркером хронического воспаления низкой степени активности. В то же время K. I. Löbner и соавт. (2006) показали, что риск развития СД увеличивается у женщин с аутоантителами к GAD и (или) IA-2 ($OR = 4,1$, $p < 0,0001$), получавших инсулин во время беременности ($OR = 4,7$, $p < 0,0001$), с ИМТ более 30 кг/м^2 , имевших более предыдущих беременностей ($OR = 2,5$, $p = 0,02$) [573].

Вопрос о влиянии повторных беременностей на развитие СД при наличии в анамнезе ГСД остается достаточно спорным. Так, согласно данным R. K. Peters и соавт. (1996), повторная беременность одним плодом повышает риск развития СД 2 типа более чем в 3 раза [576], однако ряд других исследований не подтвердили факт увеличения риска развития диабета при последующих беременностях [103, 562].

Таким образом, в течение последующей жизни все женщины, имевшие ГСД в анамнезе, относятся к группе высокого риска по развитию СД и подлежат активному наблюдению эндокринолога или терапевта. Данная категория пациенток имеет высокий риск развития ГСД в последующих беременностях и в дальнейшем — развития СД 2 типа (30–50 %), в то время манифестация СД 1 типа в последующие годы жизни не превышает 5–10 %. Исследователи установили, что в течение ближайших 15 лет у женщин с отягощенным по ГСД анамнезом в последующем развивается СД [151, 578–579].

Другие отдаленные последствия для женщины. Исследователи изучали риск развития других заболеваний после эпизода перенесенного ГСД (табл. 4.145).

Таблица 4.145

Другие отдаленные последствия гестационного сахарного диабета для женщины, по различным данным

Нарушение	Частот	Литературный источ
Сердечно-сосудистые заболевания	Повыш	C. L. Davis et al., 1999 [575]
Злокачественные новообразования	4,5	S. I. Dawson, 2004 [580]
Рак молочной железы	2,4	S. I. Dawson, 2004 [580]

В исследовании C. L. Davis и соавт. (1999) изучалась ИР, риск развития СД 2 типа и ИБС у молодых женщин (20–42 года) через 3–18 месяцев после родов. Оказалось, что пациентки, имевшие в анамнезе ГСД, по сравнению со здоровыми женщинами достоверно различались по ИР (эугликемический клэмп), уровню инсулина после ПТТГ, а также по концентрации ТГ, параметрам АД и ИМТ. Авторами было показано, что у женщин, имевших во время беременности ГСД, отмечается неблагоприятный профиль признаков, которые ассоциируют с ИР и компонентами МС. Данная ситуация послужила поводом утверждать об имеющемся повышенном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин молодого возраста [575].

В когортном исследовании, проведенном в Новой Зеландии (753 женщины в течение 20 лет после беременности с ГСД в анамнезе), исследователи показали, что частота злокачественных новообразований составляет 4,5 % (43 случая), чаще отмечаются заболевания молочной железы (18 случаев). Доказано дозозависимое повышение риска злокачественных новообразований, особенно рака молочной железы [580].

Из экстрагенитальной патологии доминировали заболевания щитовидной железы. Уровень ТТГ и св.Т₄ оценивали у пациенток с ГСД и в группе сравнения 1 в динамике в течение 12 месяцев после родов четырехкратно: в 1-е сутки, через 6 недель, 6 и 12 месяцев. Нормативные параметры ТТГ и св.Т₄ у женщин после родов отсутствуют, поэтому при оценке результатов мы использовали их общепринятые референтные значения (табл. 4.146).

Таблица 4.146

Уровни тиреотропного гормона и тироксина у женщин с гестационным сахарным диабетом и без нарушений углеводного обмена после родов (Ме) [25; 75]

Гормон (сроки после)	Женщины		U
	ГСД во время берем	без нарушений углеводного сравнения)	
ТТГ (1-е сут), мМЕ/мл	2,946 [2,619; 3,421] (n	2,969 [2,752; 3,269] (n	8859
ТТГ (6 нед.), мМЕ/мл	2,639 [2,319; 3,014] (n	2,681 [2,462; 2,839] (n	4554
ТТГ (6 мес.), мМЕ/мл	2,195 [1,972; 2,570] (n	2,182 [1,709; 2,495] (n	2108
ТТГ (12 мес.), мМЕ/мл	1,864 [1,650; 2,163] (n	1,758 [1,571; 2,153] (n	5438
св.Т ₄ (1-е сут), пМ/л	11,903 [11,039; 12,741] (n	14,296 [14,085; 14,731] (n	1 (< 0
св.Т ₄ (6 нед.), пМ/л	12,970 [12,373; 13,627] (n	15,316 [14,852; 15,809] (n	4 (< 0
св.Т ₄ (6 мес.), пМ/л	14,055 [13,510; 14,790] (n	15,942 [15,683; 16,514] (n	1 (< 0
св.Т ₄ (12 мес.), пМ/л	15,198	16,741	1

	[14,290; 16,030] (п	[16,264; 17,094] (п	(< N
--	---------------------	---------------------	------

Как видно из представленных данных, уровни ТТГ после родов между группами достоверно не различались. В тоже время концентрация св.Т₄ в группе ГСД в любой из сроков были достоверно ниже таковых группы женщин без нарушения углеводного обмена, особенно сразу после родоразрешения: наименьшим уровнем св.Т₄ (Ме = 11,903 пМ/л) был в 1-е сутки, но в следующие сроки наблюдения постепенно происходило его выравнивание и приближение к уровню группы сравнения (Ме = 15,660 пМ/л).

Дополнительно проанализирована частота и степень отклонения уровней гормонов у женщин после родов (табл. 4.147).

Таблица

Частота отклонения тиреотропного гормона и тироксина у женщин после родов

Гормоны (сроки после родов)	Женщины			
	ГСД		Без нарушений углеводного обмена (группа сравнения)	
	< N	> N	< N	> N
ТТГ (1-е сут), мМЕ/мл		13		
ТТГ (6 нед.), мМЕ/мл		1		
ТТГ (6 мес.), мМЕ/мл				
ТТГ (12 мес.), мМЕ/мл				
св.Т ₄ (1-е сут), пМ/л	79	1		
св.Т ₄ (6 нед.), пМ/л	18			
св.Т ₄ (6 мес.), пМ/л	3			
св.Т ₄ (12 мес.), пМ/л				

Примечание: < N — менее нижней границы нормы, > N — более верхней границы нормы

Ни у одной из обследованных женщин, не имевших во время беременности нарушений углеводного обмена, после родов не было отмечено отклонений уровня ТТГ и св.Т₄. В группе пациенток с ГСД в 1-е сутки после родов в 13 (5,88 %) случаях из 221 было зарегистрировано повышение уровня ТТГ (выше верхнего референтного значения — 4,0 мМЕ/мл) и у 79 (35,7 %) — снижение св.Т₄ (менее 11,5 пМ/л). В последующем ТТГ нормализовался (за исключением женщины, у которой спустя 6 недель после родов он сохранялся повышенным). Концентрация св.Т₄ через 6 недель была повышенной у 18 (22,79 %) и через 6 месяцев — у 3 (3,80 %) пациенток. Через 12 месяцев все параметры были в пределах референтных значений.

Характеризуя степень отклонения уровней ТТГ и св.Т₄, можно отметить, что в 1-е сутки после родов диапазон отклонений был более выраженным и в части случаев был выше или ниже 2-х норм. В более поздние сроки отклонения не превышали 2 нормы. Данная особенность пациенток с ГСД, по-видимому, обусловлена выраженными дисгормональными изменениями во время гестации и родов, которые требуют более внимательной коррекции в ходе беременности.

У всех женщин с ГСД с низким уровнем св.Т₄ был констатирован послеродовой гипотиреоз и назначена заместительная терапия препаратами левотироксина натрия в дозе от 25 до 50 мкг/сутки под контролем уровня св.Т₄ и ТТГ. В последующем в зависимости от уровня гормонов соответствующие сроки наблюдения выполнялась коррекция дозы левотироксина натрия или его отмена (табл. 4.148).

Таблица

Применение левотироксина натрия у женщин с гестационным сахарным диабетом после родов

Уровни	Дозы левотироксина	Срок наблюдения, число женщин (%)			
		1- п	6 п	6 п	12 п
Менее 9,0	100	3			
9,0–10,0	75	16			
10,1–11,0	50	35	11	2	
11,1–11,5	25	25	7	1	
		79	18	3	

Так, через 6 недель после контрольного исследования у 18 (22,79 %) из 79 женщин, у которых в 1-е сутки после родов был выявлен низкий св.Т₄ и назначен левотироксин натрия, сохранялся послеродовой гипотиреоз, и они продолжили заместительную терапию. Через 6 месяцев только 3 женщины получали препараты до 12 месяцев. В итоге все 79 (35,75 %, n = 221) из числа обследованных женщин получали левотироксин натрия не менее 6 недель, из них 18 (22,79 %) — не менее 6 месяцев и 3 (3,80 %) — 12 месяцев.

В период лактации 480 (89,89 %; n = 534) пациенток применяли лекарственное средство калия йодид по 200 мкг/сут, что позволило стабилизировать гормональный статус щитовидной железы. Кроме того, в обследуемой группе находилось 7 (1,31 %; 95 % CI 0,33–1,81) пациенток, которым до беременности выполнено оперативное лечение на ЩЖ и которые в послеродовом периоде

и в последующее время принимали левотироксин натрия в суточной дозе от 125 до 250 мкг. Новых случаев послеродового гипотиреоза, помимо установленных в 1-е сутки после родов, в процессе наблюдения выявлено не было.

Таким образом, после родов у женщин с ГСД необходимо контролировать уровень св.Т₄ и ТТГ на протяжении 12 месяцев с целью уточнения необходимости заместительной терапии левотироксином натрия для стабилизации функции ЩЖ, с целью предупреждения развития манифестного гипотиреоза.

4.7.5.2. Отдаленные последствия для ребенка

Среди младенцев, рожденных матерями с ГСД в анамнезе, имеются недоношенные дети со сниженными резервными возможностями органов и систем, что ведет к нарушению процессов адаптации к внеутробным условиям, а также повышенному риску развития ряда нарушений и относительно высокой заболеваемости (табл. 4.149).

Таблица 4.149

Описанные отдаленные последствия для ребенка гестационного сахарного диабета у матери

Нарушение	Частота степени	Литературный источник
Сахарный диабет	Риск по	K R. Huddle, 2002 [364]
Послеродовое нарушение углеводного обмена	25,9	K R. Huddle, 2002 [364]
	Риск по	B. L. Silverman et al., 1998 [581]
Ожирение	Риск по	P. M. Catalano et al., 2003 [528]
	Риск по	M. I. Goran et al., 2004 [582]
	30	M. F. McCarty, 1998 [579]
	OR =	M. W. Gillman et al., 2003 [583]
Неврологические нарушения и нарушения развития в 7–10 лет	OR =	A. Aberg, L. Westbom, 2002 [571]
	Риск по	T. A. Rizzo et al., 1997 [584]
Нарушения поведения в 7–10 лет	Риск по	A. Aberg, L. Westbom, 2002 [571]
Нарушения внимания и моторной функции в возрасте	Риск по	A. Ornoy et al., 2001 [585]

Нарушения интеллекта в 7–10 лет	Риск по Риск по	T. A. Rizzo et al., 1997 [584] A. Ornoy et al., 1999 [586]
Инфекции в 7–10 лет	OR =	A. Aberg, L. Westbom, 2002 [571]
Несчастные случаи в 7–10 лет	OR =	A. Aberg, L. Westbom, 2002 [571]
Общая частота госпитализаций	Риск по	A. Aberg, L. Westbom, 2002 [571]

Поскольку ГСД при рождении ребенка ассоциирован с массой тела, которая, в свою очередь, имеет прямую связь с ИМТ в дальнейшей жизни детей, целью ряда исследовательских работ была оценка роли ГСД матери в генезе ожирения у потомства [308, 562, 579]. По данным W. Gillman и соавт. (2003), превышение массы тела при рождении на 1000 г ассоциировано с 30%-ным

повышением частоты ожирения у детей в возрасте от 9 до 14 лет [583]. ГСД ассоциировано с развитием ожирения в подростковом возрасте (OR = 1,4). Эти результаты подтверждают, что ГСД у матери и развитие ожирения у подростков частично может быть объяснено массой ребенка при рождении [583]. Как показали результаты исследования B. L. Silverman и соавт. (1998), дети, рожденные матерями с ГСД в анамнезе, в возрасте 14–17 лет имели ИМТ в среднем $26,0 \text{ кг/м}^2$ по сравнению с $20,9 \text{ кг/м}^2$ в группе контроля [581]. Примечателен факт, что уровень инсулина в амниотической жидкости, оказывающий влияние на продукцию инсулина под влиянием дочной железой плода, коррелирует с ожирением в подростковом возрасте. Причем ИМТ повышался при рождении и после 4 лет, но сохранялся стабильным от 1 до 3 лет жизни [581]. Имеются данные, указывающие, что ГСД у матери ассоциирован с ростом риска развития СД 2 типа у детей в пубертатный период или в последующем [9].

Авторы считают, что у детей, рожденных женщинами с ГСД, ожирение и избыточная масса тела с рождения до 1 года является уникальной ситуацией [288]. Выраженная подкожная жировая клетчатка у младенца, рожденного матерью с ГСД, служит фактором риска развития ожирения в раннем детском возрасте и последующей жизни [528].

В то же время имеется мнение, что умеренное ожирение у женщины, корригируемое до конца беременности, не повышает риск развития избыточной массы тела в течение жизни ребенка [578]. При обследовании 150 детей (латинос) с избыточной массой тела с отягощенным семейным анамнезом по СД 2 типа установлено, что среди них большую часть составляют дети, матери которых имели в анамнезе ГСД [582]. По мнению некоторых авторов ГСД является не причинным фактором, а только маркером риска развития ожирения у детей, рожденных матерями с диабетом беременных в анамнезе. Так, R. C. Whitaker и соавт. (1998) не выявили связи между ГСД и ИМТ у детей [578]. Это может быть объяснено эффективным лечением ГСД, которое нивелировало неблагоприятные исходы гестации, хотя отдаленные последствия ГСД даже при адекватной компенсации метаболических процессов в детском возрасте известны [536, 578].

По данным M. Akisu и соавт. (1999), установлено, что у младенцев, рожденных женщинами с ГСД, отмечена тенденция к повышению уровня ХС ЛПНП, что может быть фактором риска развития атеросклероза в старшем возрасте [588].

8-летнее наблюдение за детьми ($n = 15$), родившимися у женщин с ГСД, показало, что перинатальная гипогликемия (уровень глюкозы менее $1,5 \text{ ммМ/л}$) ассоциирует с долговременной неврологической дисфункцией, проявляющейся минимальным церебральным дефицитом внимания, моторного контроля, перцепции [589]. В исследовании A. Ornoy и соавт. (1999) показано, что у детей, рожденных женщинами с ГСД, в возрасте 9 лет отмечается минимальный

рологический дефицит, выявляемый специальными тестами (IQ, the Touwen and Precht, the Bruiniks-oseretzky, the Pollacck tepper) [586].

А. Aberg и L. Westbom (2002) проанализировано состояние 82 684 детей старше 10 лет, рожденных женщинами с ГСД (Swedish Medical Birth Registry, the Hospital Discharge Registry) [571]. Этих детей госпитализировали достоверно чаще по сравнению с детьми, рожденными здоровыми женщинами. Отмечено достоверное повышение неврологических нарушений и нарушений развития (при ГСД OR = 1,36, при прегестационном СД OR = 2,30), мальформации (OR = 1,23 и 2,05 соответственно), инфекций (OR = 1,56 и 1,20), несчастных случаев (OR = 1,14 и 1,32) [571]. В своей работе Т. А. Rizzo и соавт. (1997) показали, что у детей 7–11 лет (n = 130), рожденных матерями с ГСД, отмечена корреляция неадекватной метаболической компенсации матери с неврологическим статусом детей, в том числе индексом IQ и другими показателями нервно-психического развития и поведения [584]. В то же время при тестировании для выявления когнитивных, поведенческих, сенсорных и моторных нарушений у детей, рожденных женщинами с ГСД (n = 32), по сравнению с аналогичными по возрасту и социально-экономическому статусу детьми, А. Орпоу и соавт. (2001) обнаружили нарушение в школьном возрасте внимания и моторной, но не когнитивной функции [585].

Прочие особенности. В ряде исследований показано, что у женщин с ГСД отмечается более частое рождение девочек [590–591]. В работе S. Knights и соавт., опубликованной в 2000 г. (216 женщин с ГСД), соотношение родившихся мальчиков и девочек составило 1,73, в то время как у женщин без нарушения углеводного обмена — 1,11. В данном исследовании масса тела мальчиков и девочек достоверно не различалась [591].

По данным нашего наблюдения при одноплодной беременности соотношение мальчиков и девочек характеризовалось значительным преобладанием новорожденных женского пола и составило 1,81 (табл. 4.150).

Таблица 4.150

Половая характеристика детей, рожденных женщинами с гестационным сахарным диабетом

Исход	Мальч		Девоч		Статистический показатель
	№	% (9)	№	% (9)	
Одноплодная беременность	31	(31,9)	56	(59,7)	$z = 6,07$ $p < 0,001$ 95 % CI для различия
Беременность двойней	1		7		—

Причем из 8 (1,49 %; n = 538) детей, родившихся в двойне, был только 1 мальчик. В группе сравнения рождено 102 младенца, из них 43 (42,16 %) — мужского пола от одноплодной беременности, 2 (1,96 %) — от двухплодной и 55 (53,92 %) лиц женского пола рождены от одноплодной беременности, 2 (1,96 %) — от двухплодной (девочек было больше в 1,27 раз). Причина обнаруженного различия неясна и требует дальнейшего изучения [591].

На основании литературных данных и результатов собственно исследования установлено, что нарушение углеводного обмена в материнском организме является значимым и приводит к развитию осложнений у матери и новорожденного, таких как антенатальная гибель плода, родовая травма (за счет крупного плода), неадекватная масса плода к сроку гестации (макросомия, гипотрофия); врожденные пороки развития; гипогликемия; желтуха новорожденных; полици-

темия; нарушение электролитного состава (гипокалиемиа, гипокальциемиа, гипомагнемиа), нарушения дыхания (болезни гиалиновых мембран — респираторный дистресс-синдром).

Таким образом, нарушение углеводного обмена во время беременности рассматривается как реальная проблема общественного здоровья. Однако в настоящее время не определены сроки прегестационного и гестационного сахарного диабета в системе комплексного подхода к решению проблемы охраны материнства и детства связанного со снижением репродуктивных потерь, которые можно рассматривать, как конечный результат беременности. Также недостаточно изучены патофизиологические механизмы формирования декомпенсации течения сахарного диабета во время беременности и адекватные методы лечения. Отсутствует единый алгоритм скрининга и мониторинга ГСД. Существующие методики коррекции не всегда соответствуют предъявляемым на сегодняшний день требованиям, и поэтому определение тактики ведения беременности при нарушении углеводного обмена является спорными и противоречивыми. К этой проблеме отмечается повышенное внимание диabetологов, о чем свидетельствуют многочисленные публикации, тематики международных научных мероприятий, национальные и международные согласительные документы.

Литература

1. Нисвандер, К. Р. Акушерство : справочник Калифорнийского университета / К. Р. Нисвандер, А. Т. Эванс ; пер. с англ. М. : Практика, 1999. 704 с.
2. Шехтман, М. М. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных / М. М. Шехтман, Т. М. Варламова, Г. М. Бурдули. М. : Триада-Х, 2001. С. 128.
3. Гестационный сахарный диабет / Ю. И. Караченцев [и др.] // Терапевтический архив. 2001. № 10. С. 22–28.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes // ACOG Practice Bulletin. 2001. Vol. 30. P. 525–538.
5. WHO Consultation : Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications : Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, WHO/NCD/NCS/99.2, World Health Org., 1999.
6. Hadden, D. R. Diabetes in pregnancy / D. R. Hadden // Diabetologia. 1986. Vol. 2a (Suppl. 1). P. 1–9.
7. Wilson, J. D. Gestational diabetes : universal or selective screening? / J. D. Wilson // MJA. 2001. Vol. 174. P. 113–114.
8. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus // Diabetes Care. 2001. Vol. 24 (Suppl. 1. Clinical Practice recommendations). P. 77–79.
9. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. P. 88–90.
10. Metzger, B. E. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus / B. E. Metzger // Diabetes. 1991. Vol. 40 (Suppl. 2). P. 179–201.
11. Report on the 28th annual meeting of the Diabetic Pregnancy Study Group / C. Kuhl [et al.] // Diabetologia. 1998. Vol. 41. P. 8–14.
12. Glucose as screening test for gestational diabetes in a multi-ethnic, huge-risk population / M. M. Agarwal [et al.] // Diabet. Met. 2000. Vol. 17. P. 720–726.
13. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. WHO. Geneva, 1999.
14. Langer, N. Comparison of pregnancy mood profiles in gestational diabetes and preexisting diabetes / N. Langer, O. Langer // Diabetes Educ. 2000. Vol. 26. P. 667–672.
15. Шейбак, Л. Н. Гомеостаз глюкозы и метаболическая адаптация плода и новорожденного / Л. Н. Шейбак // Медицинские новости. 2002. № 2. С. 25–28.
16. О механизмах инсулинорезистентности при беременности / М. И. Косовский [и др.] // Проблемы эндокринологии. 1988. Т. 34. № 2. С. 68–72.
17. Gestational diabetes and perinatal mortality rate / J. B. O'Sullivan [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 1973. Vol. 116. P. 901–904.
18. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Pregnancy Outcome (HAPO) study // Int. J. Gynecol. Obstet. 2002. Vol. 78 (1). P. 69–77.
19. Гестационный сахарный диабет / А. С. Аметов [и др.] // Международная программа «Диабет». Ярославль, 1995. С. 30.
20. Репродуктивная эндокринология. В 2 т. Т. 2 : пер. с англ. / под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. М. : Медицина, 1998. 432 с.
21. Jovanovic-Peterson, L. Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes / L. Jovanovic-Peterson, C. M. Peterson // J. Coll. Nutr. 1990. Vol. 9. P. 320–325.
22. Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabet. Care. 2000. Vol. 23 (Suppl. 1). P. 4–19.
23. Балаболкин, М. И. Новая классификация, критерии диагностики и показатели компенсации сахарного диабета / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремнинская // Терапевтический архив. 2000. № 10. С. 5–10.
24. Герасимович, Г. И. Клинические особенности беременности при сахарном диабете / Г. И. Герасимович, О. М. Овсянкина // Медицинские новости. 1997. № 7. С. 32–39.

25. *Gestational diabetes mellitus : is it a clinical entity?* / M. Hod [et al.] // *Diabetes Rev.* 1995. Vol. 3. P. 613.
26. *WHO. Diabetes Mellitus* // *Techn. Rep. Ser.* 1985. Vol.720. P. 9–17.
27. *Mazze, R. S. A systems approach to diabetes care* / R. S. Mazze // *Diabetes Care.* Vol. 17 (Suppl. 1). P. 5–11.
28. *Дедов, И. И. Сахарный диабет : рук. для врачей* / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. М. : Универсум лишин, 2003. 455 с.
29. *National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance* // *Diabetes.* 1979. Vol. 28. P. 1039–1057.
30. *Герасимович, Г. И. Плацентарная недостаточность* / Г. И. Герасимович // *Здравоохранение.* 1999. С. 12–17.
31. *Jovanovic, L. C. Using meal-based self-monitoring of blood glucose as a tool to improve outcomes in pregnancy complicated by diabetes* / L. C. Jovanovic // *Endocr. Pract.* 2008. Vol. 14 (2). P. 239–247.
32. *Забаровская, З. В. Проблема гестационного сахарного диабета : основные аспекты этиопатогенетико-диагностические критерии, принципы лечения* / З. В. Забарова, О. В. Мулярчик, Т. А. Жданова // *Медицинские новости.* 2002. № 12. С. 12–19.
33. *Павлюкова, С. А. Критерии эффективности магнитотерапии у рожениц с гестационным сахарным диабетом* / С. А. Павлюкова // *Новости мед. биол. наук.* 2004. № 4. С. 94–96.
34. *Куликов, И. А. Перинатальные аспекты беременности, осложненной гестационным сахарным диабетом* : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / И. А. Куликов. М., 2004. 22 с.
35. *Грязнова, И. М. Сахарный диабет и беременность* / И. М. Грязнова, В. Г. Втиславский. М. : Медицина, 1985. 270 с.
36. *Евсюкова, И. И. Сахарный диабет : беременные и новорожденные* / И. И. Евсюкова, Н. Г. Кошарова. СПб. : Спец. лит., 1996. 267 с.
37. *Шешко, Е. Л. Комплексная оценка состояния плода при гестационном сахарном диабетом* : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Е. Л. Шешко. Ижевск, 1999. 23 с.
38. *Бобков, В. М. Плацентарный барьер в конце беременности женщин с различными типами сахарного диабета гестационным сахарным диабетом* : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / В. М. Бобков. М., 1999. 22 с.
39. *Мурашко, Л. Е. Гестоз у женщин с нарушениями толерантности к глюкозе* / Л. Е. Мурашко // *Акушерство и гинекология.* 1999. № 4. С. 19–22.
40. *Формирование цикла активность-покой у плода при относительной инсулиновой недостаточности у матери* / М. В. Ковальчук [и др.] // *Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов.* 1999. С. 20–23.
41. *Потин, В. В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщин* / В. В. Потин, Н. В. Бородин, А. В. Тиселько // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2006. Т. 55. С. 85–90.
42. *Холодова, Е. А. Сахарный диабет и беременность* / Е. А. Холодова, Т. В. Мельникова, И. К. Билодид // *Здравоохранение Беларуси.* 1995. № 5. С. 24–27.
43. *Комогойцева, Е. Г. Влияние экологических факторов на развитие и течение гестационного сахарного диабета* : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Е. Г. Комогойцева. Иркутск, 2000. 59 с.
44. *Харкевич, О. Н. Состояние циркадианного биоритма инсулина в динамике беременности и в становлении лактации* / О. Н. Харкевич // *Новые технологии в современной медицине : сб. науч. работ. М.* 1999. С. 329–333.
45. *Малевиц, Ю. К. Современные аспекты гестационного сахарного диабета* / Ю. К. Малевиц, С. А. Потапова // *Медицинская панорама.* 2006. № 7. С. 48–51.
46. *Potential impact of American Diabetes Association criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus* / W. Ricart [et al.] // *Diabetologia.* 2005. Vol. 48. P. 1135–1141.
47. *Сент-Винсенская декларация, 1989* // *Современные концепции клинической диабетологии* / под ред. И. И. Дедова. М., 1999. С. 115.
48. *Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus* / *Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus* // *Diabetes.* 1998. Vol. 21 (Suppl. 1). P. B161–B167.

49. *The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes // Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 98. P. 525–538.*
50. *Grossesse et contraception chez la femme diabetique. Diabete gestationnel. Recommendations of ALFEDIAM (French Language Association for the Study of Diabetes and Metabolic Diseases) // V. Lassmann-Vague [et al.] // Diabetes Metab. 1996. Vol. 22. P. 459–469.*
51. *American Diabetes Association. Bedside blood glucose monitoring in hospitals // Diabetes Care. 1999. Vol. 22 (Suppl. 1). P. 81.*
52. *Garner, P. Revue article. Type I Diabetes mellitus and pregnancy / P. Garner // Lancet. 1995. Vol. 346. P. 157–161.*
53. *Мулярчик, О. В. Этиопатогенетические аспекты изменений углеводного обмена при физиологически протекающей беременности и гестационном сахарном диабете / О. В. Мулярчик, З. В. Забаровская, О. В. Тишковская // Белорусский медицинский журнал. 2002. № 2. С. 19–23.*
54. *The epidemiology of diabetes and pregnancy in her US 1988 / M. M. Engelgac [et al.] // Diabetes Care. 1995. Vol. 16. P. 1029–1033.*
55. *An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus : Northern California, 1991–2000 / A. Ferrara [et al.] // Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 103. № 3. P. 526–533.*
56. *Lucas, M. J. Diabetes complicating pregnancy / M. J. Lucas // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2001. Vol. 28. P. 513–536.*
57. *Genotypic and phenotypic differences between Arabian and Scandinavian women with gestational diabetes mellitus / N. Shaat [et al.] // Diabetologia. 2004. Vol. 47. P. 878–884.*
58. *Beer, A. E. Reproductive medicine program Finch University of Health Science / A. E. Beer, J. Kwak // Chicago Medical School. 1999. 132 p.*
59. *Diabetes among Alaska Natives : a review // J. L. Naylor [et al.] // Int. J. Circumpolar. Health. 2003. Vol. 62. P. 363–387.*
60. *Cost analysis of different screening strategies for gestational diabetes mellitus / B. Larijani [et al.] // Endocr. Pract. 2003. Vol. 9. P. 504–509.*
61. *ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Gestational Diabetes no. 30. Washington // American college of obstetricians and Gynecologists. 2001.*
62. *Brody, S. C. Screening for gestational diabetes : a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force / S. C. Brody, R. Harris, K. Lohr // Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 101 (2). P. 380–392.*
63. *Proposed diagnostic thresholds for gestational diabetes mellitus according tie a 75g oral glucose tolerance test. Maternal and perinatal outcomes in 3260 Danish women / D. M. Jensen [et al.] // Diabetic Med. 2003. Vol. 20. P. 51–57.*
64. *Linn, T. Diabetes in pregnancy / T. Linn, R. G. Bretzel // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1997. Vol. 75. P. 37–41.*
65. *Screening for gestational diabetes mellitus by a model based on risk indicators : a prospective study / D. M. Jensen [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 189. P. 1383–1388.*
66. *Fontaine, P. Gestational diabetes / P. Fontaine // Rev. Prat. 2003. Vol. 53. P. 1894–1899.*
67. *Risk factor-based selective screening program for gestational diabetes mellitus in Siriraj Hospital : result from clinical practice guideline / P. Sunsaneevithayakul [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. 2003. Vol. 86. P. 708–714.*
68. *Особенности ведения пациенток с гестационным сахарным диабетом / З. В. Забаровская [и др.] // Здравоохранение. 2003. № 2. С. 38–39.*
69. *Bung, P. Gestational diabetes and exercise : a survey / P. Bung, R. Artal // Semin. Perinatol. 1996. Vol. 20. P. 328–333.*
70. *Ostlund, I. Repeated random blood glucose measurements as universal screening test for gestational diabetes mellitus / I. Ostlund, U. Hanson // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2004. Vol. 83. P. 46–51.*
71. *Khine, M. L. Selective screening for gestational diabetes mellitus in adolescent pregnancies / M. L. Khine, A. Winklestein, J. A. Copel // Obstet Gynecol. 1999. Vol. 93. P. 738–742.*
72. *Ramirez Torres, M. A. Gestational diabetes mellitus. Experience at a third level hospital // Gynecol. Obstet. Mex. 2005. Vol. 73. № 9. P. 484–491.*

73. *A multicentre study to investigate the prevalence of abnormal carbohydrate metabolism in Chinese pregnant women* / C. P. Lee [et al.] // *J. Obstet. Gynecol. Res.* 1996. Vol. 22. P. 401–407.
74. *Metzger, B. E.* The Organizing Committee : Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus : Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus / B. E. Metzger, D. R. Coustan // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21 (Suppl. 1). P. B160–B169.
75. *Tolstoi, L. G.* Gestational Diabetes Mellitus. Etiology and Management / L. G. Tolstoi, J. B. Josimovich // *Nutrition Today.* 1999. P. 1007–1018.
76. *Effect of diabetes in pregnancy on offspring : follow-up research in the Pima Indians* / D. Dana [et al.] // *J. Maternal-Fetal Med.* 2000. Vol. 9. Suppl. 1. P. 83–88.
77. *Screening for gestational diabetes mellitus : recommendation and rationale* // *Am. Fam. Physician.* 2003. Vol. 68. P. 331–335.
78. *Lao, T. T.* The obstetric implications of teenage pregnancy / T. T. Lao, L. F. Ho // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. P. 2303–2305.
79. *Chibber, R.* Child-bearing beyond age 50 : pregnancy outcome in 59 cases «a concern?» // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2005. Vol. 271. P. 189–194.
80. *Outcome of pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) : a follow-up study beyond the second trimester* / A. Wisner [et al.] // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 910–914.
81. *Prevalence of gestational diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients pregnant with ovulation induction with gonadotrophins* / B. Vollenhoven [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2000. Vol. 40. P. 54–58.
82. *Gestational diabetes mellitus in women receiving beta-adrenergics and corticosteroids for threatened preterm delivery* / J. E. Fisher [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 90. P. 880–883.
83. *Perinatal outcomes of spontaneous twins compared with twins conceived through intracytoplasmic sperm injection* / B. Saygan-Karamursel [et al.] // *J. Perinat. Med.* 2006. Vol. 34. P. 132–138.
84. *Pregnancy outcome of patients with gestational diabetes mellitus following bariatric surgery* / E. Sheinin [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 194. P. 431–435.
85. *Outcome of 234 pregnancies in 140 renal transplant recipients from five Middle Eastern countries* / I. Duraihimh [et al.] // *Transplantation.* 2008. Vol. 85 (6). P. 840–843.
86. *Опыт работы Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным женщинам с сахарным диабетом* / З. В. Забаровская [и др.] // *Здравоохранение.* 2004. № 3. С. 3–5.
87. *Забаровская, З. В.* Особенности ведения пациенток с гестационным сахарным диабетом / З. В. Забаровская, О. М. Овсянкина, О. В. Мулярчик // *Здравоохранение.* 2003. № 2. С. 38–39.
88. *Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood : findings from a prospective pregnancy cohort* / D. A. Lawlor [et al.] // *Diabetologia.* 2010. Vol. 53 (1). P. 89–97.
89. *Скрининг и мониторинг гестационного сахарного диабета* / З. В. Забаровская [и др.] // *Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний : сб. инстр.-метод. док. (офиц. изд.). 5-й вып.* Мн : ГУ РНМБ, 2005. Т. 1–7, Т. 5. Нефрология. Эндокринология медицинская. Клиническая аллергология. Урология. Педиатрия. Акушерство и гинекология. Оториноларингология. Стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Гематология. С. 68–77.
90. *Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 22 августа 2003 г. № 1097 «Об утверждении Государственной программы «Сахарный диабет» на 2004–2008 годы».*
91. *Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18 сентября 2003 г. № 151. План мероприятий по реализации Государственной программы «Сахарный диабет» на 2004–2008 годы согласно приложению.*
92. *Забаровская, З. В.* Гестационный сахарный диабет : учеб.-метод. пособие / З. В. Забаровская. Мн : БГМУ, 2004. 18 с.
93. *Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators.* Selective screening for gestational diabetes mellitus / C. D. Naylor [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 1591–1596.
94. *Kuhl, C.* Etiology and pathogenesis of gestational diabetes / C. Kuhl // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21 (Suppl. 1). P. 19–26.

95. *Buchanan, T. A.* Pancreatic B-Cell Defects in gestational diabetes : implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes / T. A. Buchanan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86 (Suppl. 3). P. 989–993.
96. *Measurement* of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes / S. B. Bowes [et al.] // *Diabetologia.* 1996. Vol. 39. P. 976–983.
97. *European Practice in Gynaecology and Obstetrics // Diabetes and Pregnancy.* Elsevier, 2004. P. 13–29.
98. *Response* of pancreatic B-cells to improved insulin sensitivity in women at high risk for type 2 diabetes / T. A. Buchanan [et al.] // *Diabetes.* 2000. Vol. 49. P. 782–788.
99. *Fetal* hyperinsulinism at 14–20 weeks and subsequent gestational diabetes / M. W. Carpenter [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 87. P. 89–93.
100. *Pronounced* insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy / A. Kautzky-Willer [et al.] // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. P. 1717–1723.
101. *Col, V.* New insights into insulin resistance pathophysiology : how it affects glucose and lipid metabolism / V. Col // *Rev. Assoc. Belge technol. Lab.* 2002. Vol. 29 (Suppl. 1). P. 9–19.
102. *The Toronto* in-hospital gestational diabetes project : a preliminary review / M. Sermer [et al.] // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21 (Suppl. 2). P. 33–42.
103. *Mulford, M. I.* Alternative therapies for the management of gestational diabetes / M. I. Mulford, L. Jovanovic-Peterson, C. M. Peterson // *Clin. Perinatal.* 1993. Vol. 20. P. 619–634.
104. *Metabolic* and steroidogenic alterations related to increased frequency of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes / R. M. Koivunen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 2591–2599.
105. *Кэмтайл, В. М.* Патология эндокринной системы / В. М. Кэмтайл ; пер. с англ. СПб, М. : Невский диалект, БИНОМ, 2001. 336 с.
106. *Gunton, J. E.* Effects of ethnicity on glucose tolerance, insulin resistance and beta cell function in 223 women with an abnormal glucose challenge test during pregnancy / J. E. Gunton, R. Hitchman, A. McElduff // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 41. P. 182–186.
107. *Kopp, W.* Role of high-insulinogenic nutrition in the etiology of gestational diabetes mellitus // *Med. Hypotheses.* 2005. Vol. 64. P. 101–103.
108. *La distribution* del tejido adiposo y los niveles sericos de insulina en la mujer obesa que desarrolla diabetes mellitus gestational / J. C. Martinez-Chequer [et al.] // *Gynecol. Obstet. Mex.* 1999. Vol. 67. P. 442–448.
109. *Ciampelli, M.* Insulin in obstetrics : a main parameter in the management of pregnancy / M. Ciampelli, A. Lanzone, A. Caruso // *Hum. Reprod. Update.* 1998. Vol. 6. P. 904–914.
110. *Insulin-mediated* vasorelaxation in pregnancy / C. Ang [et al.] // *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 108. P. 1088–1093.
111. *Longitudinal* changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women glucose tolerance and gestational diabetes mellitus / P. M. Catalano [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 180. P. 903–916.
112. *Hales, C. N.* Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance in adulthood : the «thrifty phenotype» hypothesis revisited // *Acta Paediatr.* 1997. Vol. 422 (Suppl. 1). P. 73–77.
113. *Роль* абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности / В. А. Алмазов [и др.] // *Тер. архив.* 1999. № 10. С. 18–22.
114. *Maternal* obesity not maternal glucose values correlates best with high rates of fetal macrosomia in pregnancies complicated by gestational diabetes / U. M. Schaefer-Graf [et al.] // *J. Perinat. Med.* 2002. Vol. 30. P. 313–321.
115. *Diet-induced* obesity in the rat : a model for gestational diabetes mellitus / K. Holemans [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 190. P. 858–865.
116. *Insulin* secretory patterns and uteroplacental Doppler flow velocimetry in pregnancies complicated by carbohydrate intolerance : Is there any relationship? / A. Caruso [et al.] // *Hypertens. Pregnancy.* 1998. Vol. 17. P. 170–190.
117. *Adipose* tissue from pregnant women with and without gestational diabetes mellitus : insulin-sensitive but resistant to hyperosmolarity / A. W. Russell [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 193. P. 2017–2023.
118. *Differences* in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus / S. Endo [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* 2006. Vol. 22. P. 343–349.
119. *Glucose* tolerance and insulin secretion in pregnancy / A. Carducci Arsenio [et al.] // *Diabetes Nutr. Metab.* 1999. Vol. 12. P. 264–270.
120. *Tan, P. C.* Gamma-glutamyltransferase level in pregnancy is an independent risk factor for gestational diabetes mellitus / P. C. Tan, S. Mubarak, S. Z. Omar // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008. Vol. 34 (4). P. 512–517.

121. *Insulin* resistance development in offspring of stressed gestational diabetic ra Z. Leshchenko [et al.]. 2001. Vol. 44 (Suppl. 1). P. A243.
122. Зимин, Ю. В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсультности или метаболического синдрома / Ю. В. Зимин // Кардиология. 1998. № 6. С. 71–81.
123. *Carbohydrate* metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes / Catalano [et al.] // Am. J. Physiol. 1993. Vol. 264. P. 60–67.
124. Meyers-Seifer, C. Lipid levels in former gestational diabetic mothers / C. Meyers-Seifer // Diabetes 1996. Vol. 19. P. 1351–1356.
125. *Prevention* of fat-induced insulin resistance by salicylate / J. K. Kim [et al.] // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 107. P. 437–446.
126. *Early* pregnancy lipid concentrations and the risk of gestational diabetes mellit D. A. Enquobahrie [et al.] // Diab. Res. Clin. Pract. 2005. Vol. 70. P. 134–142.
127. Фрешет, П. Липидно-углеводные взаимодействия при сниженной чувствительности мышечной к инсулину : новый взгляд на цикл Рандла / П. Фрешет // Международный журнал «Метаболизм». 2000. Т. 22–28.
128. Keller, M. Insulin signal transduction : possible mechanisms for insulin resistan M. Keller, R. Lammers, H. U. Hdring // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1999. Vol. 107. P. 97–106.
129. *Increased* macrosomia and perinatal morbidity independent of maternal obesity advanced age in Korean women with GDM / H. C. Jang [et al.] // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. P. 1582–1588.
130. Farrell, T. Congenital anomalies in the offspring of women with type 1, type 2 and gestational diabetes / Farrell, L. Neale, T. Cundy // Diabet Med. 2002. Vol. 19 (Suppl. 4). P. 322–326.
131. Lind, T. Influence of pregnancy on the 75-g OGTT : a prospective multicenter stu T. Lind, P. R. Philips // Diabetes. 1991. Vol. 40. P. 8–13.
132. *Insulin* secretion in response to glycemic stimulus : relation of delayed initial release to carbohydrate intake in mild diabetes mellitus / M. Seltzer [et al.] // J. Clin. Invest. 1967. Vol. 46. P. 323–330.
133. *Hyperinsulinemia* : the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome / E. Ferrannini [et al.] // Diabetologia. 1991. Vol. 34. P. 416–422.
134. *Equivalence* of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method the euglycemic hyperinsulinemic clamp / R. N. Bergman [et al.] // J. Clin. Invest. 1987. Vol. 79. P. 790–800.
135. *Minimal* model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects / S. Welch [et al.] // J. Clin. Endocr. Metab. 1990. Vol. 71. P. 1508–1518.
136. Mari, A. Assessment of insulin sensitivity with minimal model : role of model assumption / A. Mari // J. Clin. Physiol. 1997. Vol. 272. P. 924–934.
137. Чазова, И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка ; под общ. ред. И. Е. Чазовой. М. : Медиа Медика, 2004. 168 с.
138. *Glucose* clamp technique : a method for quantifying insulin secretion and insulin resistance / R. A. DeFronzo [et al.] // Am. J. Physiol. 1999. Vol. 277. P. 214–223.
139. Витебская, А. В. Диагностика инсулинорезистентности у детей и подростков / А. В. Витебская, О. В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. 2006. Т. 52. № 6. С. 39–41.
140. *Homeostasis* model assessment (HOMA) : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews [et al.] // Diabetologia. 1985. Vol. 28. P. 412–419.
141. Caro, J. F. Insulin resistance in obese and nonobese man / J. F. Caro // J. Clin. Endocrinol. Metab. Rev. 1984. Vol. 73. № 4. P. 691–695.
142. *Type 2* diabetes-associated genetic variants discovered in the recent genome-wide association studies related to gestational diabetes mellitus in the Korean population / Y. M. Cho [et al.] // Diabetologia. 2009. Vol. 52. P. 261.
143. *The impact* of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in European women / A. Kantzky-Willer [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. P. 1689–1695.
144. *Insulin* Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus / C. Homko [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86 (Suppl. 2). P. 568–573.
145. *Gestational* diabetes : should it be added to the syndrome of insulin resistance / C. M. Clark [et al.] // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. P. 867–871.

146. *Rossen Barsk, M.* Glycemic control in the diabetic pregnancy : Is tighter always better? / M. Rossen Barsk, M. Miodovnic // *J. Maternal-Fetal Med.* 2000. Vol. 9 (Suppl. 1). P. 29–34.
147. *Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes* / S. Bo [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2004. Vol. 83. P. 335–340.
148. *Лейкок, Дж. Ф.* Основы эндокринологии / Дж. Ф. Лейкок, П. Г. Вайс ; под ред. И. И. Дедова ; пер. с англ. В. И. Кандорова. М. : Медицина, 2000. 504 с.
149. *Репродуктивные потери (клинические и медико-социальные аспекты)* / В. Н. Серов [и др.]. М. : Триада-X, 1997. 188 с.
150. *Schmidt, M.* Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes / M. Schmidt // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. P. 1151–1155.
151. *Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes mellitus* / A. H. Xiang [et al.] // *Diabetes.* 1999. Vol. 48. P. 848–854.
152. *Мамедов, М. Н.* Необходимо ли определение инсулинорезистентности для диагностики метаболического синдрома в клинической практике? / М. Н. Мамедов, Р. Г. Оганов // *Кардиология.* 2005. № 4. С. 92–97.
153. *Ecker, J. L.* Gestational Diabetes : an Opportunity for Improvement / J. L. Ecker // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93 (12). P. 4646–4649.
154. *Arner, P.* Resistin : yet another adipokine tells us that men are not mice / P. Arner // *Diabetologia.* 2005. Vol. 48. P. 2203–2205.
155. *Henson, M. C.* Lentin in pregnancy : an update / M.C. Henson, V.D. Castracane // *Biol. Reprod.* 2006. Vol. 74. P. 218–229.
156. *Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in gestational-onset diabetes* / N. Vitoratos [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2001. Vol. 51. P. 17–21.
157. *Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus* / C. Qiu [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 103. P. 519–525.
158. *Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies* / K. Lewandowski [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 300–306.
159. *Frinbeck, G.* Relation between leptin and regulation of glucose metabolism / G. Frinbeck, J. Salvador // *Diabetologia.* 2000. Vol. 43 (Suppl. 1). P. 3–13.
160. *Leptin concentrations are elevated in newborn infants of diabetic mothers* / P. Tapanainen [et al.] // *Horm. Res.* 2001. Vol. 55. P. 185–190.
161. *Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity* / U. B. Pajvani [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 12152–12162.
162. *Sharma, A. M.* Regulating adiponectin : of flax and flux / A. M. Sharma, M. A. Tarnopolsky // *Diabetologia.* 2005. Vol. 48. P. 1035–1037.
163. *Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and preeclampsia* / K. Naruse [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* 2005. Vol. 65. P. 65–75.
164. *Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus* / C. Worda [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. P. 2120–2124.
165. *Adiponectin and the development of type 2 diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities study* / B. B. Duncan [et al.] // *Diabetes.* 2004. Vol. 53. P. 2473–2478.
166. *Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth* / S. Cianfarani [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 1346–1351.
167. *Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus* / M. A. Williams [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 2306–23011.
168. *Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women* / T. Ranheim [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2004. Vol. 83. P. 341–347.
169. *Impaired glucose tolerance of pregnancy is a heterogeneous metabolic disorder as defined by the glycemic response to the oral glucose tolerance test* / R. Retnakaran [et al.] // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. P. 57–62.
170. *Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus* / C. Winzer [et al.] // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. P. 1721–1727.
171. *Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus* / S. M. Heitritter [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 3983–3988.
172. *Adiponectin concentrations in maternal serum : elevated in preeclampsia but unrelated to insulin sensitivity* / E. Kajantie [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2005. Vol. 12. P. 433–439.

173. *Tumor* necrosis factor alpha system and plasma adiponectin concentration in women with gestational diabetes / M. Kinalski [et al.] // *Horm. Metab. Res.* 2005. Vol. 37. P. 450–454.
174. *Adiponectin* and beta cell dysfunction in gestational diabetes : pathophysiological implications / R. I. Iyengar [et al.] // *Diabetologia.* 2005. Vol. 48. P. 993–1001.
175. *Gestational* diabetes is associated with depressed adiponectin levels / J. P. Thyfault [et al.] // *J. Soc. Gy. Investig.* 2005. Vol. 12. P. 41–45.
176. *Maternal* plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation : negative association with gestational diabetes mellitus / P. J. Tsai [et al.] // *Nutrition.* 2005. Vol. 21. P. 1095–1099.
177. *Modulation* of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia / J. M. Ategbro [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 18. P. 56–70.
178. *Adiponectin* and glucose levels in women with negative or false positive glucose challenge test / T. F. Slater [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006. Vol. 29. P. 31–35.
179. *Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP* relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy / K. A. McClure [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2006. Vol. 22. P. 131–138.
180. *Can adiponectin* predict gestational diabetes? / S. Weerakiet [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* 2006. Vol. 17. P. 362–368.
181. *Serum* adiponectin during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes and normal glucose tolerance / N. Vitoratus [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* 2008. Vol. 24. P. 614–619.
182. *Gao, X. L.* Variations of tumor necrosis factor-alpha, leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus / X. L. Gao, H. X. Yang, Y. Zhao // *Chin. Med. J.* 2004. Vol. 121. P. 701–705.
183. *Postpartum* adiponectin concentration, insulin resistance and metabolic abnormalities among women with pregnancy-induced disturbances / T. Costacou [et al.] // *Prev. Cardiol.* 2004. Vol. 11. P. 106–115.
184. *Serum* adiponectin concentrations in newborn infants in early postnatal life / T. Kamoda [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004. Vol. 56. P. 690–693.
185. *Adiponectin* is present in cord blood but is unrelated to birth weight / R. S. Lindsay [et al.], Scottish Maternity Study of Diabetes Pregnancy // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. P. 2244–2249.
186. *Both* intrauterine growth restriction and postnatal growth influence childhood serum concentrations of adiponectin / A. Lopez-Bermejo [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2004. Vol. 61. P. 339–346.
187. *Body* fat at birth and cord blood levels of insulin, adiponectin, leptin, and insulin-like growth factor-I in preterm for-gestational-age infants / C. Martinez-Cordero [et al.] // *Arch. Med. Res.* 2006. Vol. 37. P. 490–494.
188. *Release* and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies / M. J. Garcia-Fernandez [et al.] // *J. Endocrinol.* 2005. Vol. 186. P. 457–465.
189. *Changes* in placental adipocytokine gene expression associated with gestational diabetes mellitus / M. J. Garcia-Fernandez [et al.] // *Physiol. Res.* 2005. Vol. 55. P. 501–512.
190. *Maternal* serum triglyceride at 24–32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with gestational diabetes / M. Kitajima [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 98. P. 776–780.
191. *Elevation* of soluble E-selectin levels following gestational diabetes is restricted to women with persistent abnormalities of glucose regulation / N. J. Lawrence [et al.] // *Clin. Endocrinol.* 2002. Vol. 56. P. 335–340.
192. *Visfatin* in human pregnancy : maternal gestational diabetes vis a vis neonatal birthweight / S. Mazaki-Tani [et al.] // *J. Perinat. Med.* 2008. Vol. 19 [Epub ahead of print].
193. *Visfatin* concentration is decreased in women with gestational diabetes mellitus in the third trimester / M. Turk [et al.]. 2008. Vol. 31. P. 610–613.
194. *Increased* skeletal muscle tumor Necrosis Factor- α and impaired insulin signaling persist in obese women with gestational diabetes mellitus 1 year postpartum / E. Jacob [et al.] // *Diabetes.* 2008. Vol. 57. P. 606–613.
195. *Study* on the association between gestational diabetes mellitus and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism / Y. Chang [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2005. Vol. 30. P. 676–678.

196. *Circulating pro- and anti-inflammatory cytokines in Polish women with gestational diabetes* / M. Kuzmicki [et al.] // *Horm. Metab. Res.* 2008. Vol. 40. P. 556–560.
197. *Hedderson, M. M.* Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia : association with increased risk of spontaneous preterm birth / M. M. Hedderson, A. Ferrara, D. A. Sacks // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 102 (Suppl. 4). P. 850–856.
198. *Hormonal parameters in gestational diabetes mellitus during the third trimester : high glucagons levels* / S. I. Grigorakis [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2000. Vol. 49. P. 106–109.
199. *First-trimester sex hormone binding globulin and subsequent gestational diabetes mellitus* / R. Thadhani [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189 (Suppl. 1). P. 171–176.
200. *Hyperglycaemia potentiates the teratogenicity of retinoic acid in diabetic pregnancy in mice* / M. B. Leung [et al.] // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. P. 515–522.
201. *Sex hormone-binding globulin in gestational diabetes* / J. L. Bartha [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000. Vol. 79. P. 839–845.
202. *First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes* / M. Wolf [et al.] // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26 (Suppl. 3). P. 819–824.
203. *Prediction of albumin excretion rate from albumin-to-creatinine ratio* / J. N. Harvey [et al.] // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22 (Suppl. 9). P. 1597–1598.
204. *Protein metabolism in insulin-treated gestational diabetes* / N. E. Butte [et al.] // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22 (Suppl. 5). P. 806–811.
205. *Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia* / J. M. Ategbro [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 4137–4143.
206. *Inflammation and glucose intolerance : a prospective study of gestational diabetes mellitus* / W. M. D. Myles [et al.] // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. P. 21–27.
207. *C-reactive protein and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes* / G. Di Cianni [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2006. Vol. 12. P. 58–72.
208. *Hotamisligil, G. S.* Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance / G. S. Hotamisligil // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1999. Vol. 107. P. 119–125.
209. *Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes* / J. E. Friedman [et al.] // *Diabetes.* 1999. Vol. 48. P. 1807–1814.
210. *Increased Skeletal Muscle Tumor Necrosis Factor- α and Impaired Insulin Signaling Persist in Obese Women With Gestational Diabetes Mellitus 1 Year Postpartum* / E. Jacob [et al.] // *Diabetes.* 2008. Vol. 57. P. 606–613.
211. *NIDDM as a disease of the innate immune system : association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X* / J. C. Pickup [et al.] // *Diabetologia.* 1997. Vol. 40. P. 1286–1292.
212. *Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity* / J. M. Fernandez-Real [et al.] // *Diabetes.* 2000. Vol. 49. P. 517–520.
213. *Elevated second trimester serum homocysteine levels in women with gestational diabetes mellitus* / M. A. Guven [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2006. Vol. 84. P. 306–307.
214. *Vitamin C and the risk of gestational diabetes mellitus : a case-control study* / C. Zhang [et al.] // *J. Reprod. Med.* 2004. Vol. 49 (Suppl. 4). P. 257–266.
215. *Short-term oral ascorbic acid improves endothelium-dependent vasodilatation in women with a history of gestational diabetes mellitus* / J. P. Lekakis [et al.] // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. P. 1432–1434.
216. *Association of the E23K polymorphism in the KCNJ11 gene with gestational diabetes mellitus* / N. Shaat [et al.] // *Diabetologia.* 2005. Vol. 48. P. 2544–2551.
217. *Gestational diabetes mellitus and HLA class II (-DQ, -DR) association : The Digest Study* / A. Vambergue [et al.] // *Eur. J. Immunogenet.* 1997. Vol. 24. P. 385–394.
218. *Comparison of maternal-fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance* / N. M. Nordin [et al.] // *J. Obstet. Gynecol. Res.* 2006. Vol. 32. P. 107–114.
219. *Velho, G.* Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY2) kindred but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity / G. Velho, A. T. Hattersley, P. Froguel // *Diabetologia.* 2000. Vol. 43. P. 1060–1063.

220. *Plasminogen activator inhibitor 1 gene polymorphism and gestational diabetes mellitus* / H. Leipold [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 107. P. 651–656.
221. *Brownlee, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications* / M. Brownlee // *Nature*. 2001. № 414. P. 813–820.
222. *Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с гестационным сахарным диабетом* / З. В. Забаровская [и др.] // *Молекулярная и прикладная генетика* : сб. науч. тр. Минск, 2005. Т. 271.
223. *Gloria-Bottini, F. Perinatal consequences of maternal-fetal Rh blood group interaction in diabetic pregnancy: a nonimmunological perspective* / F. Gloria-Bottini, E. Bottini // *Am. J. Med. Sci.* 2000. Vol. 320. P. 31–35.
224. *Augmentation of diabetes-associated renal hyperfiltration and nitric oxide production by pregnancy in rats* / Omer [et al.] // *J. Endocrinol.* 1999. Vol. 161. P. 15–23.
225. *Jingze, H. Zhonghua yandibing zazhi* / H. Jingze, Z. Kaizhen, W. Jizn // *Chin. J. Ocul.* 2000. Vol. 166–168.
226. *Tooke, J. E. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome* / J. E. Tooke, M. M. Hannigan // *J. Intern. Med.* 2000. Vol. 247. P. 425–431.
227. *Aguayo, C. Nitric oxide, cGMP and cAMP modulate nitrobenzylthioinosine-sensitive adenosine transport in human umbilical artery smooth muscle cells from subjects with gestational diabetes* / C. Aguayo, L. Sobrevia // *J. Physiol.* 2000. Vol. 85. P. 399–409.
228. *Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes* / W. T. Garvey [et al.] // *Diabetes*. 1993. Vol. 42. P. 1773–1785.
229. *Diminished levels of prostaglandin E in type I diabetic oocyte-cumulus complexes. Influence of nitric oxide and superoxide dismutase* / A. Jawerbaum [et al.] // *Reprod. Fert. Dev.* 1999. Vol. 11. P. 105–110.
230. *Gestational diabetes affects platelet behaviour through modified oxidative radical metabolism* / L. Ma [et al.] // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. P. 68–72.
231. *Kimmerle, R. Plasma endothelin in normal and diabetic pregnancy* / R. Kimmerle, W. Klockenbusch // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. P. 1920–1921.
232. *San Martin, R. Gestational diabetes and the adenosine/l-Arginine/nitric oxide (ALANO) pathway in human umbilical vein endothelium* / R. San Martin, L. Sobrevia // *Placenta*. 2006. Vol. 27. P. 1–10.
233. *Aguayo, C. Diabetes- and unsulin-increased adenosine transport is associated with a higher number of nitric oxide side transporters in human umbilical artery smooth muscle cells* / C. Aguayo, C. Flores, L. Sobrevia // *J. Physiol.* 2000. Vol. 527. P. 22P. Abstr. Of the Scientific Meeting of the Physiological Society, Cambridge, 18–20 July, 2000.
234. *Glucose intolerance in pregnancy and future risk of prediabetes or diabetes* / R. Retnakaran [et al.] // *Diabet. Med.* 2008. Vol. 31. P. 2026–2031.
235. *Gestational diabetes-induced nitrobenzylthioinosine-sensitive adenosine transport in human umbilical artery smooth muscle cells* / C. Aguayo [et al.] // *J. Physiol. Proc.* 2000. Vol. 523. P. 115. Abstr. Sci. Meet. Physiol. Soc., 13–16 Nov., 1999.
236. *Implications of diabetes mellitus for the L-arginine/nitric oxide pathway and adenosine transport in human umbilical vein endothelium* / V. P. Montecinos [et al.] // *J. Physiol. Proc.* 1999. № 523. P. 45P–46P.
237. *The effect of type 1 diabetes mellitus on vascular responses to endothelin-1 in pregnant women* / C. A. Aguirre [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 4939–4942.
238. *A study on human umbilical cord endothelial cells: functional modifications induced by plasma from insulin-dependent diabetes mellitus patients* / E. Salvolini [et al.] // *Metabolism*. 1999. Vol. 48. P. 554–557.
239. *Wyatt, A. W. Modulation of the L-arginine/nitric oxide signalling pathway in vascular endothelial cells* / A. W. Wyatt, J. R. Steinert, G. E. Mann // *Biochem. Soc. Symp.* 2004. Vol. 32. P. 143–156.
240. *Plasma endothelin in normal and diabetic pregnancy* / K. Wolff [et al.] // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. P. 653–656.
241. *Relationship between insulin responses to D-glucose and to L-arginine in women with a history of gestational diabetes* / M. Alvarsson [et al.] // *Acta Diabetol.* 1995. Vol. 32. P. 86–91.
242. *Loukovaara, M. J. Endothelium-derived nitric oxide metabolites and soluble intercellular adhesion molecule-1 in diabetic and normal pregnancies* / M. J. Loukovaara, S. Loukovaara // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2000. Vol. 118. P. 160–165.

243. *Human* placental nitric oxide synthase activity is not altered in diabetes / J. L. Di Iulio [et al.] // Clin. Sci. (Colch). 1999. Vol. 97. P. 123–128.
244. *Effects* of endothelin-1 and calcium channel blockers on contractions in human myometrium. A study on myometrial strips from normal and diabetic pregnant women / T. Kaya [et al.] // J. Reprod. Med. 1999. Vol. 44. P. 115–121.
245. *Impaired* endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes / E. Anastasiou [et al.] // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. P. 2111–2115.
246. *Oxydative* stress causes vascular dysfunction in the placenta of pregnancies complicated by preeclampsia or diabetes // Hypertens. Pregnancy. 2000. Vol. 19 (Suppl. 1). P. 36 : Abstr. 12th World Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, Paris, July 9–13, 2000.
247. *Inhibition* of adenosine transport involves nitric oxide and mitogen-activated protein kinase in human fetal endothelium from diabetic pregnancy / V. P. Montecinos [et al.] // Abstr. Sci. Meet. Physiol. Soc., Pucon, 13–16 Nov., 1999 // J. Physiol. Proc. 2000. Vol. 523. P. 114.
248. *Regulation* of adenosine transport by insulin in human umbilical artery smooth muscle cells from diabetic pregnancies / C. Aguayo [et al.] // J. Physiol. Proc. 2000. Vol. 525. P. 17P–18P. Abstr. Scientific Meeting of Physiological Society, London, 12–14 Apr., 2000.
249. *Association* of gestational diabetes with abnormal maternal vascular endothelial function / G. A. Knock [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1997. Vol. 104. P. 329–334.
250. *Expression* of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2 and 3 in placentas from normal and complicated pregnancies / S. Helske [et al.] // Mol. Hum. Reprod. 2001. Vol. 7. P. 205–210.
251. *Unbound* vascular endothelial growth factor and its receptors in breast, human milk, and newborn intestine / P. Vuorela [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 72. P. 1196–1201.
252. *Uterine* nitric oxide and prostaglandin E during embryonic implantation in non-insulin-dependent diabetic rats / V. Novaro [et al.] // Reprod. Fertil. Dev. 1998. Vol. 10. P. 217–223.
253. *Expression* of inducible nitric oxide synthases in placenta of women with gestational diabetes / G. Schonfelder [et al.] // FASEB J. 1996. Vol. 10. P. 777–784.
254. *Dollberg, S.* Nitric oxide synthases activity in umbilical and placental vascular tissue of gestational diabetic pregnancies / S. Dollberg, D. E. Brockman, L. Myatt // Gynecol. Obstet. Invest. 1997. Vol. 44. P. 177–181.
255. *Nitric* oxide modulates placental prostanoid production from late pregnant non-insulin-dependent diabetic rat / E. Gonzalez [et al.] // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids. 1998. Vol. 59. P. 299–304.
256. *Геномика* сахарного диабета 1 типа и его поздних осложнений / В. В. Носиков [и др.] // Молекулярная биология. 2004. № 1. С. 150–164.
257. *Diabetes*-induced activation of system γ and nitric oxide synthases in human endothelial cells : association with membrane hyperpolarization / L. Sobrevia [et al.] // J. Physiol. 1995. Vol. 489. P. 183–192.
258. *Hyperaggregation* in platelets detected by whole blood platelet aggregometry in newly diagnosed noninsulin-dependent diabetes mellitus / S. Mandal [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. 1993. Vol. 100. P. 103–107.
259. *Platelet* membrane lipid fluidity and intraplatelet calcium mobilization in type 2 diabetes / C. Watala [et al.] // Eur. J. Haematol. 1998. Vol. 61. P. 319–326.
260. *Нитропруссид* увеличивает скорость дезагрегации тромбоцитов *in vitro* у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом и диабетом 1 типа / О. Д. Бичан [и др.] // Весці нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі. 2007. № 1. С. 51–55.
261. *Изменение* Ca⁺ гомеостаза в тромбоцитах беременных женщин с гестационным сахарным диабетом / О. Д. Бичан [и др.] // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : сб. статей. Минск, 2006. Т. 2. С. 156–158.
262. *Meyer, B.* Free fatty acids and gestational diabetes mellitus / B. Meyer, D. Calvert, R. Moses // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 1996. Vol. 36. P. 255–257.
263. *Elevated* lipoprotein lipids and gestational hormones in women with diet-treated gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls / S. C. Couch [et al.] // J. Diabetes Complications. 1998. Vol. 12. P. 1–9.
264. *Lipid* metabolism alterations in patients with gestational diabetes mellitus associated fetal macrosomia / Z. O. Ersanli [et al.] // Ann. Ist Super. Sanita. 1997. Vol. 33. P. 411–415.
265. *Normal* and gestational diabetic pregnancies. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins / F. de Arcos [et al.] // J. Reprod. Med. 1998. Vol. 43. P. 144–148.

266. *Maternal plasma phospholipid polyunsaturated fatty acids in pregnancy with and without gestational diabetes mellitus : relations with maternal factors* / V. Wijendran [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999. Vol. 70. P. 53–61.
267. *Ocena peroksydacji lipidow i rownowaga kwasowo-zasadowa u noworodka z ciazы powiklanej cukrzyca* Kinalski [et al.] // *Przegl. Lek.* 1999. Vol. 58. P. 120–123.
268. *The biology of human natural killer-cell subsets* / M. A. Cooper [et al.] // *Trends Immunol.* 2001. Vol. 633–640.
269. *Bodzek, P. Stezenie utlenowanych pochodnych cholesterolu u kobiet ciezarных z cukrzyca* / P. Bodz Olejek, J. Zamlnki // *Ginekol. Pol.* 2000. Vol. 71. P. 879–882.
270. *Lipid peroxidation, antioxidant defence and acid-base status in cord blood at birth : the influence of dial* M. Kinalski [et al.] // *Horm. Metab. Res.* 2001. Vol. 33. P. 227–231.
271. *Bower, J. F. Plasma lipoprotein subpopulation distribution in Caucasian and African-American women gestational diabetes* / J. F. Bower, H. Hadi, H. A. Barakat // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. P. 169–171.
272. *Lipid peroxidation and vitamin E status in gestational diabetes mellitus* / D. Santra [et al.] // *J. Obstet. Gyn Res.* 2003. Vol. 29. P. 300–304.
273. *A role the malonyl-CoA/Long-chain acyl-CoA pathway of lipid signaling in the regulation of insulin secretion to both fuel and nonfuel stimuli* / R. Roduit [et al.] // *Diabetes.* 2004. Vol. P. 1007–1019.
274. *Oxidative damage in pregnant diabetic rats and their embryos* / M. Viana [et al.] // *Free Radic. Biol.* 2000. Vol. 29. P. 1115–1121.
275. *Bodzek, P. Wplyw palenia tytoniu na poziom sumy epokpsycholesteroli w surowicy kobiet ciezarных : rzyca* / P. Bodzek, A. Olejek // *Ginekol. Pol.* 2000. Vol. 71. P. 883–886.
276. *Free radical scavenging enzymes in fetal dysmorphogenesis among offspring of diabetic rats* / E. Sivan [et al.] // *Teratology.* 1997. Vol. 56. P. 343–349.
277. *Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways* / T. Radaelli [et al.] // *Diabetes.* 2003. Vol. 52. P. 2951–2958.
278. *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation regulates lipid metabolism in the fetoplacental diabetic rats* / N. Martinez [et al.] // *Reproduction.* 2008. Vol. 136. P. 95–103.
279. *Милованов, А. П. Патология системы мать-плацента-плод* / А. П. Милованов. М. : Медицина, 1998. P. 447.
280. *Impact of the new criteria for the diagnosis of gestational diabetes on the estimate of its prevalence* / G. bach-Sanchez [et al.] // *Rev. Invest. Clin.* 2003. Vol. 55. P. 507–510.
281. *A Randomized Controlled Trial Using Glycemic Plus Fetal Ultrasound Parameters Versus Glycemic Parameters to Determine Insulin Therapy in Gestational Diabetes With Fasting* / S. L. Kjos [et al.] // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. P. 1904–1922.
282. *Baeten, J. M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women* / Baeten, E. A. Bukusi, M. Lambe // *Am. J. Public. Health.* 2001. Vol. P. 436–440.
283. *Result of ambulatory diet therapy in gestational diabetes mellitus* / P. Sunsaneevithayakul [et al.] // *J. Assoc. Thai.* 2006. Vol. 89. P. 8–12.
284. *Diabetes gestacional. Determinacion del peso relativo de sus factores de riesgo* / G. S. Etchegoyen [et al.] // *Medicina (B Aires).* 2001. Vol. 61. P. 161–166.
285. *Campoy, C. Study of maternal nutrition and genetic on the foetal adiposity programming : The PRIMA study* / C. Campoy [et al.] // *Nutr. Hosp.* 2008. Vol. 23 (6). P. 584–590.
286. *A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus* / C. G. Solomon [et al.] // *JAMA.* 1997. Vol. 278. P. 1078–1083.
287. *Waist circumference and waist-to-hip ratio are related to gestational glucose tolerance* / L. Branchtein [et al.] // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. P. 509–511.
288. *Vohr, B. R. Effects of maternal gestational diabetes and adiposity on neonatal adiposity and blood pressure* / R. Vohr, S. T. McGarvey, C. G. Coll // *Diabetes Care.* 1995. Vol. 18. P. 467–475.
289. *A prospective study of risk factors in pregnant women with abnormal glucose metabolism* / H. X. Yang [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2005. Vol. 40. P. 725–728.
290. *McMahon, M. J. Gestational diabetes mellitus. Risk factors, obstetric complications and infant outcome* / J. McMahon, C. V. Ananth, R. M. Liston // *J. Reprod. Med.* 1998. Vol. P. 372–378.

291. *Carpenter, M. W.* The role of exercise in pregnant women with diabetes mellitus / M. W. Carpenter // *Clinical. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 43 (1). P. 56–64.
292. *Health-enhancing* physical activity behavior and related factors in postpartum women with recent gestational diabetes mellitus / D. Koh [et al.] // *J. Sci. Med. Sport.* 2008. P. 109–114.
293. *Brown, J. I.* Maternal nutrition and the outcome of pregnancy : a renaissance in research / J. I. Brown, E. S. B. Kohn // *Clin. Perinatol.* July. 1997. Vol. 21. P. 125–127.
294. *Saldana, T. M.* Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy / T. M. Saldana, A. M. Siega-Riz, L. S. Adair // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 79. P. 125–127, 479–486.
295. *Dietary fat and gestational hyperglycemia* / S. Bo [et al.] // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44. P. 972–978.
296. *Cigarette smoking and risk of gestational diabetes : a systematic review of observational studies* / E. M. Wendland [et al.] // *BMC Pregnancy Childbrth.* 2008. Vol. 8 (1). P. 53–59.
297. *Gestational diabetes : clinical characteristics and birth weight* / L. Volpe [et al.] // *Ann. Ist. Super. Sanita.* 1997. Vol. 33. P. 407–410.
298. *Weijers Rob, N. M.* Determinants of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large Dutch multiethnic cohort / N. M. Rob Weijers, D. J. Bekedam, Y. M. Smulders // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25 (Suppl. 1). P. 72–77.
299. *Prediction of type 1 diabetes in first degree relatives using a combination of insulin GAD, and ICAS 12bdc/IA-2 autoantibodies* / C. F. Verge [et al.] // *Diabetes.* 1996. Vol. 45. P. 926–933.
300. *Gestational diabetes mellitus — an analysis of risk factors* / K. Cypryk [et al.] // *Endokrynol. Pol.* 2008. Vol. 59 (5). P. 393–397.
301. *Study on controlling the blood glucose level of gestational diabetes mellitus sufferer regularly during labor* / D. Shan [et al.] // *Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.* 2003. Vol. 38. P. 673–675.
302. *Sociodemographic correlated of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005* / V. Anna // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31 (12). P. 2288–2293.
303. *Гестационный сахарный диабет : факторы риска, показатели гормонального баланса и липидного обмена* / Н. В. Трусова [и др.] // *Русский медицинский журнал.* 1998. № 12. С. 764–770.
304. *Heyl, W.* Die Uberwachung der schwangeren Diabetikerin / W. Heyl, W. Rath // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 1995. Vol. 199. P. 132–137.
305. *Дуда, И. В.* Клиническое акушерство / И. В. Дуда, В. И. Дуда. Минск : Выш. шк., 1997. 604 с.
306. *Мулярчик, О. В.* Диагностические особенности гестационного сахарного диабета и тактика ведения во время беременности / О. В. Мулярчик, З. В. Забаровская // *Бел. мед. журнал.* 2002. № 2. С. 41–45.
307. *Difficulties in the use of risk factors to screen for gestational diabetes mellitus (letter)* / D. Simmons [et al.] // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. P. 8.
308. *Kjos, S. L.* Gestational Diabetes Mellitus / S. L. Kjos, T. A. Buchanan // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341 (Suppl. 23). P. 1749–1756.
309. *Maternal and neonatal outcomes in early glucose tolerance testing in an obstetric population in New York city* / O. L. Most [et al.] // *J. Perinat. Med.* 2009 [Epub. ahead of print].
310. *Pre-gravid physical activity and reduced risk of glucose intolerance in pregnancy : the role of insulin sensitivity* / R. Retnakaran [et al.] // *Clin. Endocrinol.* 2008 [Epub. ahead of print].
311. *Management of Gestational Diabetes Mellitus* / K. David [et al.] // *Amer. Family. Physician.* 2003. Vol. 68 (9). P. 1767–1772.
312. *Screening for gestational diabetes mellitus* / H. Berger [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2002. Vol. 24 (11). P. 894–912.
313. *Screening for gestational diabetes mellitus : U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement* / D. V. Petitti [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148 (10). P. 759–765.
314. *Ferrara, A.* Trends in Postpartum Diabetes Screening and Subsequent Diabetes and Impaired Fasting Glucose among Women with Histories of Gestational Diabetes Mellitus. A report from the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study / F. Ferrara, T. Peng, C. Kim // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 4. [Epub ahead of print].
315. *Screening for gestational diabetes : variation in guidelines* / N. Vogel [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2000. Vol. 91. P. 29–36.

316. *Screening for gestational diabetes mellitus : a systematic review for the U.S. Preventive Services Task F* T. A. Hillier [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148 (10). P. 766–775.
317. *Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus : detection rates, gestation at nosis and outcome* / M. E. Griffin [et al.] // *Diabet. Med.* 2000. Vol. 17. P. 26–32.
318. *Universal versus selective gestational diabetes screening : application of 1997 American Diabetes Assoc recommendations* / D. R. Danilenko-Dixon [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 181. P. 798–802.
319. *Predictive value of a screen for gestational diabetes mellitus : influence of associated risk factors* Jimenez-Moleon [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000. Vol. 79. P. 991–998.
320. *Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may in fetal outcomes* / E. Cosson [et al.] // *Diabetes Metab.* 2006. Vol. 32. P. 140–146.
321. *Buhling, K. J.* Recognition of gestational diabetes / K. J. Buhling, J. W. Dudenhausen // *Zentralbl. Gy* 2003. Vol. 125. P. 123–128.
322. *American Diabetes Association.* Diagnosis and classification of diabetes mellitus (position statement) *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32 (Suppl. 1). P. 62–67.
323. *Забаровская, З. В.* Лабораторно-диагностические особенности изменения углеводного обмена при физиологически протекающей беременности и гестационном сахарном диабете / З. В. Забаровская // *Мед. панс* 2003. № 6. С. 58–61.
324. *Биохимия человека.* В 2 т. Т. 1 : пер. с англ. / Р. Мари [и др.]. М. : Мир, 1993. 384 с.
325. *Usual delay in sample processing can modify gestational diabetes screening* / R. C [et al.] // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. P. 429–435.
326. *The relationship between carbohydrate intake and glucose tolerance in pregnant women* / M. Takizawa [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2003. Vol. 82. P. 1080–1085.
327. *Grover, J.* Intrapartum screen for diabetes in patients without prenatal care : use of labor admission glucose / J. Grover, M. H. Beall, M. G. Ross // *J. Matern. Fetal. Med.* 2000. Vol. 9. P. 216–218.
328. *Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy* / Schaefer [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 177. P. 1165–1171.
329. *Cheung, N. W.* Population Health Significance of Gestational Diabetes / N. W. Cl K. Byth // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. P. 2005–2009.
330. *Criteria for screening tests for gestational diabetes* / M. W. Carpenter, D. R. Coustan // *Am. J. Obstet. col.* 1982. Vol. 144. P. 763–773.
331. *Agrawal, R. K.* Neonatal hypoglycemia in infants of diabetic mothers / R. K. Ag K. Lui, J. M. Gupta // *J. Paediatr. Child. Health.* 2000. Vol. 36. P. 354–356.
332. *Lauszus, F. F.* Birthweight in women with potential gestational diabetes mellitus an effect of obesity than glucose intolerance? / F. F. Lauszus, J. Paludan, J. G. Klebe // *Acta (C Gynecol. Scand.* 1999. Vol. 78. P. 520–525.
333. *Bell, D. S.* Importance of postprandial glucose control / D. S. Bell // *South Med. J.* 2001. Vol. 94. P. 804
334. *Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregn complicated by type 2 and gestational diabetes* / U. M. Schaefer-Graf [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 1 313–320.
335. *Risk factors for fetal macrosomia : the importance of a positive oral glucose challenge test* / G. Mello [et Eur. J. Endocrinol. 1997. Vol. 137. P. 27–33.
336. *Lepercq, J.* The diabetic pregnant woman / J. Lepercq // *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2003. Vol. 64 (Suppl. 7–11.
337. *Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gesta diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project* / M. S [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 173. P. 146–156.
338. *Assoziation von niedrigem 50-g-Glukose-Screeningtest in der Schwangerschaft und fetaler Retardierun* J. Buhling [et al.] // *Z. Geburtshilfe. Neonatol.* 2001. Vol. 205. P. 39–42.
339. *Southwick R. D.* Screening for gestational diabetes mellitus in adolescent Hispanic Americans / D. R. S wick, R. T. Wigton // *Reprod. Med.* 2000. Vol. 45 (Suppl. 1). P. 31–34.
340. *Забаровская, З. В.* Изучение факторов риска гестационного сахарного диабета у беременных жен З. В. Забаровская, О. В. Мулярчик, Т. А. Жданова // *Достижения медицинской науки Беларуси : реценз. : практ. сб. Вып. 6.* Минск : БелЦНМИ, 2001. С. 120–121.

341. *Run, M.* Maternal Mean arterial pressure and oral glucose tolerance test results. Relationship in normotensive women / M. Run, N. Lao Terence // *J. Reprod. Med.* 2001. Vol. 46. P. 746–751.
342. *Carpenter, M. W.* Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease / M. W. Carpenter // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30 (Suppl. 2). P. 246–250.
343. *The role of C-reactive protein in modern obstetric and gynecological practice* / M. M. Azizia [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2006. Vol. 85. P. 394–401.
344. *C-reactive protein and gestational diabetes : the central role of maternal obesity* / R. Retnakaran [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 3507–3512.
345. *Chen, X.* Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women : the Camden study / X. Chen, T. O. Scholl, T. P. Stein // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. P. 1077–1082.
346. *Gestational diabetes : a reappraisal of HbA1c as a screening test* / M. M. Agarwal [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2005. Vol. 84. P. 1159–1163.
347. *Glycosylated hemoglobin and fetal growth in normal, gestational and insulin dependent diabetes mellitus pregnancies* / J. Djelmis [et al.] // *Coll. Antropol.* 1997. Vol. 21. P. 621–629.
348. *Squeal of unrecognized gestational diabetes* / K. M. Adams [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 178. P. 1321–1332.
349. *Ttujillo, A. L.* Waiting for HAPO / A. L. Ttujillo, L. Jovanovic // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008. Vol. 24. Suppl. 1. P. 1–2.
350. *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. HAPO Study Cooperative Research Group* / B. E. Metzger [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358 (19). P. 1991–2002.
351. *Li, P.* Treating women with gestational impaired glucose tolerance reduces adverse outcome of pregnancy / P. Li, H. Yang, Y. Dong // *Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.* 1999. Vol. 34. P. 462–464.
352. *Heyl, W.* Schwangerschaftsverlauf und Fetal-outcome bei Diabetikerinnen mit anamnestischer Totgeburt / W. Heyl, W. Schroder, H. J. Kitschke // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 1995. Vol. 199. P. 163–166.
353. *Gestational diabetes : the consequences of not treating* / O. Langer [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192. P. 989–997.
354. *Maternal glucose Tolerance status influences the risk of macrosomia in male but not in female fetuses* / W. Ricart [et al.] // *J. Epidemiol. Community. Health.* 2009. Vol. 63 (1). P. 64–68.
355. *Macrosomia despite good glycaemic control in Type 1 diabetic pregnancy ; results of a nationwide study in The Netherlands* / I. M. Evers [et al.] // *Diabetologia.* 2002. Vol. 45. P. 1484–1489.
356. *Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes* / V. M. Allen [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007. Vol. 29 (11). P. 927–944.
357. *Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes* / C. A. Crowther [et al.] // *Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group* // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 2477–2486.
358. *Seelbach-Gobel, B.* Surveillance of pregnant diabetics-comparison between outpatient and inpatient management / B. Seelbach-Gobel, S. Bussen, M. Rehn // *Arch. Gynecol. Obstet.* 1995. Vol. 256. P. 89–97.
359. *Smits, M. W.* Assessing the impact of an outpatient education program for patients with gestational diabetes / M. W. Smits, T. H. Paulk, C. C. Kee // *Diabetes Educ.* 1995. Vol. 21. P. 129–134.
360. *Jackson, E. A.* Management of gestational diabetes by family physicians and obstetricians / E. A. Jackson, L. Francke, P. Vasilenko // *J. Fam. Pract.* 1996. Vol. 43. P. 383–388.
361. *Weller, K. A.* Diagnosis and management of gestational diabetes / K. A. Weller // *Am. Fam. Physician.* 1997. Vol. 55. P. 1583–1584.
362. *Frequency, timing, and diagnoses of antenatal hospitalizations in women with high-risk pregnancies* / D. Brooten [et al.] // *J. Perinatol.* 1998. Vol. 18. № 5. P. 372–376.
363. *Obstetric and diabetic care for pregnancy in diabetic women : 10 years outcome analysis, 1985-1995* / D. R. Hadden [et al.]. Northern Ireland Diabetes Group. Ulster Obstetrical Society // *Diabet. Med.* 2001. Vol. 18. P. 546–553.
364. *Huddle, K. R.* Audit of the outcome of pregnancy in diabetic women in Soweto, South Africa, 1992–2002 / K. R. Huddle // *S. Afr. Med. J.* 2005. Vol. 95. P. 789–794.
365. *Penza, G.* Cukrzyca w ciąży / G. Penza, Z. Banaczek, M. Szatane // *Pol. Tyg. Lek.* 1996. Vol. 51. P. 26–28.

366. *Shushan, A.* Early treatment of gestational diabetes reduces the rate of fetal macrosomia / A. Shushan, A. Samueloff // *Am. J. Perinatol.* 1997. Vol. 14. P. 253–256.
367. *A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care versus routine care in the management of gestational diabetes : a pilot study* / P. C. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 177. P. 190–195.
368. *Diabetes gestacional : aplicacion de un programa de tratamiento intensificado a nivel comarcal* / M. B. [et al.] // *Rev. Clin. Esp.* 1997. Vol. 197. P. 14–17.
369. *Tuffnell, D. J.* Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy / D. J. Tuffnell, J. West, S. A. Walkinshaw // *Cochrane Database Syst Rev.* 2003. № 3. CD003395.
370. *Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension* / C. L. Bryson [et al.] // *Epidemiol.* 2003. Vol. 158. P. 1148–1153.
371. *DIABNET : a qualitative model-based advisory system for therapy planning in gestational diabetes* / Hernando [et al.] // *Med. Inform.* 1996. Vol. 21. P. 359–374.
372. *Evaluation of DIABNET, a decision support system for therapy planning in gestational diabetes* / M. E. nando [et al.] // *Compute Methods Programs Biomed.* 2000. Vol. 62. P. 235–248.
373. *Gabbe, S. G.* Management of diabetes mellitus complicating pregnancy / S. G. C. R. Graves // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 102. P. 857–868.
374. *Vidaeff, A. C.* Gestational diabetes : a field of controversy / A. C. Vidaeff, E. R. Yeomans, S. M. Ramin // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2003. Vol. 58. P. 759–769.
375. *Can glucose tolerance test predict fetal hyperinsulinism?* / P. A. M. Weiss [et al.] // *BJOG.* 2000. Vol. 107. P. 1480–1485.
376. *Turok, D. K.* Management of gestational diabetes mellitus / D. K. Turok, S. D. Ratner, E. G. Baxley // *Am. Fam. Physician.* 2003. Vol. 68. P. 1767–1772.
377. *Homko, C. J.* Is self-monitoring of blood glucose necessary in the management of gestational diabetes mellitus? / C. J. Homko, E. Sivan, E. A. Reece // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21 (Suppl. 2). P. 118–122.
378. *Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy* / M. De Veciana [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 1237–1241.
379. *Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus* / Chen [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2003. Vol. 14. P. 256–260.
380. *Effect of modem transmission of blood glucose data on telephone consultation time, clinic work flow, and patient satisfaction for patients with gestational diabetes mellitus* / D. F. Kruger [et al.] // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 2003. Vol. 15. P. 371–375.
381. *Министерство здравоохранения Республики Беларусь от 05.02.2007 г. № 66 «Клинические протоколы динамического наблюдения при физиологически протекающей беременности, ведения физиологических родов, диагностики и лечения болезней беременных, рожениц, родильниц, гинекологических болезней».*
382. *The distribution of uterine glucose uptake between the fetal and uteroplacental tissues in the pregnant during the second half of gestation* / L. Fowden Abigail, J. Forhead Alison // *J. Physiol. Proc.* 1999. Suppl. 517. P. 9–10.
383. *Anthropometric measurement of newborns of gestational diabetic mothers : does it indicate disproportionate fetal growth?* / H. Nasrat [et al.] // *J. Matern. Fetal. Med.* 1997. Vol. 6. P. 291–295.
384. *Sonographic measurements of subcutaneous fetal fat in pregnancies complicated by gestational diabetes in normal pregnancies* / S. Rigano [et al.] // *Croat. Med. J.* 2000. Vol. 42. P. 240–244.
385. *Macrosomia in pregnancy complicated by insulin-dependent diabetes mellitus* / M. Small [et al.] // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. P. 101–106.
386. *Bethune, M.* Evaluation of the measurement of the fetal fat layer, interventricular septum and abdominal circumference percentile in the prediction of macrosomia in pregnancies affected by gestational diabetes / M. Bethune // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 22. P. 586–590.
387. *Fetal subcutaneous tissue thickness (SCTT) in healthy and gestational diabetic pregnancies* / G. Larciprati [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 22. P. 591–597.
388. *Sonographic EFW and macrosomia : Is there an optimum formula to predict diabetic fetal macrosomia?* / Combs [et al.] // *J. Maternal-Fetal. Med.* 2000. Vol. 9. P. 55–61.

389. *Schwartz, R.* What is the significance of macrosomia? / R. Schwartz, K. Teramo // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22. P. 1201–1205.
390. *Данилова, Л. И.* Нарушения параметров гемостаза при феномене инсулинорезистентности / Л. И. Данилова, Е. Г. Оганова // *Медицинская панорама.* 2002. № 3 (18). С. 36–39.
391. *Adequate* timing of fetal ultrasound to guide metabolic therapy in mild gestational diabetes mellitus. Results from a randomized study / G. Rossi [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2000. Vol. 79. P. 649–654.
392. *Placental* and fetal pulsatility indices in gestational diabetes mellitus / G. M. Fadda [et al.] // *J. Reprod. Med.* 2001. Vol. 46. P. 365–370.
393. *Walkinshaw, S. A.* Dietary regulation for gestational diabetes // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Vol. 2. pCD000070.
394. *Correlations* between antepartum maternal metabolism and child intelligence / T. Rizzo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 325. P. 911–916.
395. *Prevalence* de caries dental, gingivitis y enfermedad periodontal en la paciente gestante diabetica / R. Lopez-Perez [et al.] // *Salud. Publica. Mex.* 1996. Vol. 38. P. 101–109.
396. Nutritional management of gestational diabetes and nutritional management of women with a history of gestational diabetes : two different therapies or the some? / D. Thomas-Dobersen // *Clin. Diab.* 1999. Vol. 17 (Suppl. 2). P. 1007–1012.
397. *Magee, M. S.* Metabolic effects of 1200-kcal diet in obese pregnant women with gestational diabetes / M. S. Magee, R. H. Knopp, T. J. Benedetti // *Diabetes.* 1999. Vol. 39 (Suppl. 2). P. 234–240.
398. *Carr, D. B.* Gestational diabetes : detection, management, and implications / D. B. Carr, S. Gabbe // *Clinical Diabetes.* 1998. Vol. 16. P. 4–11.
399. *Impaired* fasting glucose and impaired glucose tolerance : implications for care / D. M. Nathan [et al.] // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. P. 753–759.
400. *Кобозева, Н. В.* Перинатальная эндокринология / Н. В. Кобозева, В. И. Гурина ; под ред. Н. В. Кобозева. М., 1989. 245 с.
401. *Langer, O.* Management of gestational diabetes mellitus / O. Langer, M. Hod // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 1996. Vol. 23. P. 137–159.
402. *Сахарный* диабет у детей и подростков / И. И. Дедов [и др.] ; под общ. ред. И. И. Дедова. М. : Универсум Паблишинг, 2002. С. 391.
403. *Dietary* variables and glucose tolerance in pregnancy / Y. Wang [et al.] // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. P. 460–464.
404. *Recurrence* of gestational diabetes : who is at risk? / C. A. Major [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 179. P. 1038–1042.
405. *A randomised* controlled trial of dietary energy restriction in the management of obese women with gestational diabetes / A. Rae [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 40. P. 416–422.
406. *Effect* of a high monounsaturated fatty acid diet on blood pressure and glucose metabolism in women with gestational diabetes mellitus / F. F. Lauszus [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 55. P. 436–443.
407. *Мулярчик, О. В.* Особенности питания беременных при гестационном сахарном диабете / О. В. Мулярчик, З. В. Забаровская // *Мед. панорама.* 2003. № 3 (28). С. 31–32.
408. *Higher* carbohydrate intake is associated with decreased incidence of newborn macrosomia in women with gestational diabetes / M. Romon [et al.] // *J. Am. Diet. Assoc.* 2001. Vol. 101. P. 897–902.
409. *Ho, L. F.* Relationship between caloric intake and pregnancy outcome in diet-treated gestational diabetes mellitus / L. F. Ho, I. F. Benzie, T. T. Lao // *Nurs. Health. Sci.* 2005. Vol. 7. P. 15–20.
410. *Lao, T. T.* Placental weight to birthweight ratio is increased in mild gestational glucose intolerance / T. T. Lao, C. P. Lee, W. M. Wong // *Placenta.* 1997. Vol. 18. P. 227–230.
411. *Evidence-based* nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Technical Review) / M. J. Franz [et al.] // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. P. 148–198.
412. *Maternal* overweight and obesity the risk of congenital anomalies : a systematic review and meta-analysis / K. J. Stothard [et al.] // *JAMA.* 2009. Vol. 301. P. 636–650.
413. *Gunderson, E. P.* Intensive nutrition therapy for gestational diabetes / E. P. Gunderson // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 26. P. 220–221.

414. Jackson, W. C. Amylophagia presenting as gestational diabetes / W. C. Jackson, J. P. Martin // Arch. Med. 2000. Vol. 9. P. 649–652.
415. Physical activity, obesity, and diabetes in pregnancy / T. D. Dye [et al.] // Am. J. Epidemiol. 1997. Vol. P. 961–965.
416. Jovanovic-Peterson, L. Exercise and the nutritional management of diabetes during pregnancy / L. Jovanovic-Peterson, C. M. Peterson // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 1996. Vol. P. 75–86.
417. Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy / J. C. Dempsey [et al.] // Am. J. Epidemiol. Vol. 159. P. 663–670.
418. Perceived Exertion in Physical Activity and Risk of Gestational Diabetes Mellitus / C. B. Rudra [et al.] // Epidemiology. 2006. Vol. 17. P. 31–37.
419. Avery, M. D. Acute effect of exercise on blood glucose and insulin levels in women with gestational diabetes / M. D. Avery, A. J. Walker // J. Matern. Fetal. Med. 2001. Vol. 10. № 1. P. 52–58.
420. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus / N. Brankston [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 190. P. 188–193.
421. Avery, M. D. Effects of a partially home-based exercise program for women with gestational diabetes / M. D. Avery, A. S. Leon, R. A. Kopher // Obstet. Gynecol. 1997. Vol. 89. № 1. P. 10–15.
422. Exercise fails to improve postprandial glycemic excursion in women with gestational diabetes / K. B. Jovanovic [et al.] // J. Matern. Fetal. Med. 1996. Vol. 5. P. 211–217.
423. Jovanovic, L. Optimization of insulin therapy in patients with gestational diabetes / L. Jovanovic // Endocr. Pract. 2000. Vol. 6. № 1. P. 98–100.
424. Langer, O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus / O. Langer // Diabetes Care. 1998. Vol. 21 (Suppl. 2). P. 91–98.
425. Dietary therapy for gestational diabetes : how long is long enough? / M. B. McFadyen [et al.] // Obstet. Gynecol. 1999. Vol. 93. № 6. P. 978–982.
426. Fraser, R. B. Amniotic fluid insulin levels identify the fetus at risk of neonatal hypoglycemia / R. B. Fraser, C. Bruce // Diabet Med. 1999. Vol. 16. P. 568–572.
427. Diet plus insulin compared to diet alone in the treatment of gestational diabetes mellitus : a systematic review / F. M. Giuffrida [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. 2003. Vol. 36. P. 1297–1300.
428. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy : randomised controlled trial / Z. Nachum [et al.] // Brit. Med. J. 1999. Vol. 319. P. 1223–1227.
429. Anthropometric features in infants of mothers with gestational diabetes : relationship with treatment modalities / G. Mello [et al.] // Biol. Neonate. 1997. Vol. 72. P. 22–27.
430. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular insulin lispro : comparison with non-diabetic pregnant women / F. M. Giuffrida [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2003. Vol. 111. P. 19–24.
431. Peptyd C i insulina po porodzie u kobiet z cukrzyca ciemnych / M. Kinalski [et al.] // Pol. Arch. Med. 1997. Vol. 97. P. 411–417.
432. Simmons, D. Influence of maternal insulin treatment on the infants of women with gestational diabetes / D. Simmons, S. Robertson // Diabet. Med. 1997. Vol. 14. P. 762–765.
433. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes / L. Jovanovic [et al.] // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. P. 1422–1427.
434. Insulin and glyburide therapy : dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome / O. Langer [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 192. P. 134–139.
435. A comparison between the pregnancy outcome of women with gestational diabetes treated with glibenclamide and those treated with insulin / J. M. Lim [et al.] // Med. J. Malaysia. Vol. 52. P. 377–381.
436. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus / O. Langer [et al.] // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. P. 1134–1138.
437. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents / A. M. Bertini [et al.] // J. Perinat. Med. 2005. Vol. 33. P. 519–523.
438. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to reduce first-trimester spontaneous abortion : a pilot study / C. Glueck [et al.] // Fertil. and Steril. 2001. Vol. 75. P. 46–

439. *Metformin* therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome / C. Glueck [et al.] // *Fertil. and Steril.* 2002. Vol. 77. P. 520–525.
440. *Metformin* in pregnancy : an audit. Proceedings of the Medicine and Pregnancy Meeting, Octobers 2003 / R. Hughes [et al.] // *Australacien Diabetes in Pregnancy Society Newsletter*, December. 2003. P. 326–331.
441. *Metformin* may be useful in gestational diabetes [letter] / W. M. Hague [et al.] // *BMJ.* 2003. Vol. 236. P. 762–763.
442. *Metformin* versus insulin for the treatment of gestational diabetes / J. A. Rowan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358 (19). P. 2003–2015.
443. *Prevention* of diabetes in women with a history of gestational diabetes : effects of metformin and lifestyle interventions / R. E. Ratner [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93 (12). P. 4774–4779.
444. *Malformations* in offspring of diabetic rats : morphometric analysis of neural crest-derived organs and effects of maternal vitamin E treatment / C. M. Siman [et al.] // *Teratology.* 2000. Vol. 61. P. 355–367.
445. *Thiamin* status of gravitas treated for gestational diabetes mellitus compared to their neonates at parturition / H. Baker [et al.] // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2000. Vol. 70. P. 317–320.
446. *Bakker, S. J.* Thiamine supplementation to prevent induction of low birth weight by conventional therapy for gestational diabetes mellitus / S. J. Bakker, J. S. Ter Maaten, R. O. Gans // *Med. Hypotheses.* 2000. Vol. 55. P. 88–90.
447. *Managed* care does not lower costs but may result in poorer outcomes for patients with gestational diabetes / J. L. Bienstock [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 177. P. 1035–1037.
448. *Assessment* of costs and benefits of management of gestational diabetes mellitus / J. L. Kitzmiller [et al.] // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21 (Suppl. 2). P. 123–130.
449. *Jovanovic-Peterson, L.* The Santa Barbara County Health Care Services program : birth weight change concomitant with screening for and treatment of glucose-intolerance of pregnancy : a potential cost-effective intervention? / L. Jovanovic-Peterson, W. Bevier, C. M. Peterson // *Am. J. Perinatol.* 1997. Vol. 14. P. 221–228.
450. *Diabetes* in pregnancy and cesarean delivery / K. E. Remsberg [et al.] // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22 (Suppl. 9). P. 1561–1567.
451. *Management* of infants of diabetic mothers / L. Cordero [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1998. Vol. 152. P. 249–254.
452. *Simmons, D.* In-hospital breast feeding rates among women with gestational diabetes and pregestational Type 2 diabetes in South Auckland / D. Simmons, C. Conroy, C. F. Thompson // *Diabet. Med.* 2005. Vol. 22. P. 177–181.
453. *Kjos, S. L.* Postpartum care of the women with diabetes / S. L. Kjos // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 43. P. 75–86.
454. *Moses, R.* The recurrence of gestational diabetes : could dietary differences in fat intake be an explanation? / R. Moses, J. L. Shand, L. C. Tapsell // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. № 11. P. 1647–1650.
455. *Secretion* of incretin hormones and the insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in women with a history of gestational diabetes / J. J. Meier [et al.] // *Diabetologia.* 2005. Vol. 48. P. 1872–1881.
456. *Risk* of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes / D. S. Feig [et al.] // *CMAJ.* 2008. Vol. 179 (3). P. 229–234.
457. *Chiasson, J. L.* Pharmacological and surgical intervention for the prevention of diabetes / J. L. Chiasson // *Nestle Nutr. Workshop Ser. Clin. Perform. Programme.* 2006. Vol. 11. P. 31–42.
458. *Kjos, S. L.* Contraception in diabetic women / S. L. Kjos // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 1996. Vol. 23. P. 243–258.
459. *Contraception* and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus / S. L. Kjos [et al.] // *JAMA.* 1998. Vol. 280. P. 533–538.
460. *Thyroid* function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus / M. M. Agarwal [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* 2006. Vol. 22. P. 261–266.
461. *High* frequency of antithyroid autoantibodies in pregnant women at increased risk of gestational diabetes mellitus / A. Olivieri [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* 2000. Vol. 143 (Suppl. 6). P. 741–747.
462. *Фадеев, В. В.* Гипотиреоз : рук. для врачей / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. М. : РКИ Соверо пресс, 2002. 216 с.
463. *Фадеев, В. В.* Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита / В. В. Фадеев. М. : Видар, 2005. 240 с.

464. *Thyroid disorders in mild iodine deficiency* / P. Laurberg [et al.] // *Thyroid*. 2000. Vol. 11. P. 951–963.
465. *Mohandas, R. Managing thyroid dysfunction in the elderly : answers to seven common questions* / R. M. das, K. L. Gupta // *Postgrad. Med.* 2003. Vol. 113. P. 54–68.
466. *The thyrotropic role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the early stages of twin (versus single) nancy* / J. P. Gren [et al.] // *Clin. Endocrinol.* 1997. Vol. 46. P. 719–723.
467. *Glinoeer, D. The regulation of thyroid function in pregnancy : Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology* / D. Glinoeer // *Endocrine Reviews*. 1997. Vol. 18. P. 404–433.
468. *Муллер, А. Ф. Аутоиммунный тиреоидит и беременность* / А. Ф. Муллер, А. Бергхаут // *Thyroid International*. 2004. №. 3. P. 3–9.
469. *Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy : a marker of impaired child development?* , Pop [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. P. 3561–3566.
470. *The effect of anti-TPO antibodies on thyroid function in gestation : implication for screening* / J. Lazaral. // 71 Meeting of the American Thyroid Association. 1998. Abs. 16.
471. *Maternal hypothyroidism during early pregnancy and subsequent child development a 3-year follow-up study* / V. J. Pop [et al.] // *Clin. Endocr.* 2003. Vol. 59. P. 282.
472. *Rovet, J. The role of transient hypothyroxinemia of prematurity in development of visual abilities* / J. I. N. Simic // *Semin Perinatol.* 2008. Vol. 32 (6). P. 431–437.
473. *Maternal hypothyroidism during early pregnancy and intellectual development the progeny* / Y. Liu [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 1994. Vol. 154. P. 785–787.
474. *The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon etiology of the hypothyroidism* / J. A. Loh [et al.] // *Thyroid*. 2009. Vol. 19. № 3. P. 269–275.
475. *WHO, UNICEF and ICCIDD. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their elimination* Geneva : WHO, WHO/Euro/NUT/2001.
476. *Трошина, Е. А. Профилактика дефицита йода у беременных и кормящих женщин* / Е. А. Трошина // *Гинекология*. 2005. Т. 7. № 4. С. 250–252.
477. *Фадеев, В. В. Йоддефицитные заболевания и беременность* / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // *Русский медицинский журнал*. 2000. Т. 7. № 18. С. 866–869.
478. *Glinoeer, D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy* / D. Glinoeer // *Trends. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 9. № 10. P. 403–411.
479. *Demers, L. M. International thyroid testing guidelines*. National academy of clinical biochemistry / Demers. Los Angeles, 2002.
480. *Гипотиреоз у беременных женщин : современные подходы к диагностике и коррекции* / Н. В. Ковач [и др.] // *Медицинские новости*. 2005. № 1. С. 36–43.
481. *Забаровская, З. В. Тактика ведения гипотиреоза во время беременности* / З. В. Забаровская, О. Е. Ковач, А. П. Шепелькевич // *Медицинский журнал*. 2008. № 2. С. 100–102.
482. *Vaarasnaki, M. A uniform regimen enables decentralized care of diabetic pregnancy* / M. Vaarasnaki, M. Gissler, A. L. Hartikainen // *Diabet. Med.* 2001. Vol. 18. P. 871–876.
483. *Le diabete gestationnel etude rennaise prise en charge conjointe obstetricale et endocrinienne* / N. Carlier [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2000. Vol. 29. P. 403–408.
484. *Birth outcomes among American Indian/Alaska Native women with diabetes in pregnancy* / D. L. LaValley [et al.] // *J. Reprod. Med.* 2003. Vol. 48. P. 610–616.
485. *Ben-Haroush, A. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes* / Ben-Haroush, Y. Yogeve, M. Hod // *Diabet Med.* 2004. Vol. 21. P. 103–113.
486. *Buchanan, T. A. Gestational diabetes mellitus* / T. A. Buchanan, A. H. Xiang // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 485–491.
487. *Simpson, R. W. Management of gestational diabetes with a conservative insulin protocol* / R. W. Simpson, J. Kast // *Med. J. Aust.* 2000. Vol. 172. P. 537–540.
488. *Vatten, L. J. Is preeclampsia more than one disease?* / L. J. Vatten, R. Skjaerven // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 2004. Vol. 111. P. 298–302.
489. *Kvetny, J. Results from screening for gestational diabetes mellitus in a Danish couple* / J. Kvetny, H. F. Poulsen, D. W. Damgaard // *Dan. Med. Bull.* 1999. Vol. 46. P. 57–59.

490. *Association* between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension / C. L. Bryson [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* 2003. Vol. 158. P. 1148–1153.
491. *Persson, B.* Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus / B. Persson, U. Hanson // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21 (Suppl. 2). B79–84.
492. *Maternal* characteristics, neonatal outcome, and the time of diagnosis of gestational diabetes / G. S. Berkowitz [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 167. P. 976–982.
493. *Seely, E. W.* Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension / E. W. Seely, C. G. Solomon // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2003. Vol. 88 (Suppl. 6). P. 2393–2398.
494. *Solomon, C. G.* Brief reviews hypertension in pregnancy a manifestation of the insulin resistance syndrome? / C. G. Solomon, E. W. Seely // *Hypertension.* 2001. Vol. 37. P. 232–236.
495. *Gestational* hypertension but not pre-eclampsia is associated with insulin resistance syndrome characteristics / A. Caruso [et al.] // *Human Reproduction.* 1999. Vol. 14 (Suppl. 1). P. 219–223.
496. *Abnormal* carbohydrate metabolism during pregnancy. Association with endothelial dysfunction / G. Paradisi [et al.] // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25 (Suppl. 3). P. 560–564.
497. *Cardiovascular* health after maternal placental syndrome (CHAMPS) : population-based retrospective cohort study / J. G. Ray [et al.] // *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 1797–1803.
498. *Gestational* diabetes mellitus outcome in 394 patients / K. Johns [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2006. Vol. 28. P. 122–127.
499. *Kharb, S.* Low whole blood glutathione levels in pregnancies complicated by preeclampsia and diabetes / S. Kharb // *Clin. Chim. Acta.* 2000. Vol. 294. P. 179–183.
500. *Diabete e gravidanza.* Fattori di rischio materni e morbilità neonatale / C. Mami [et al.] // *Minerva Ginecol.* 2000. Vol. 52. P. 235–241.
501. *Malinowska-Polubiec, A.* Pregnancy and delivery course in patients with gestational diabetes mellitus / A. Malinowska-Polubiec, K. Czajkowski, A. Sotowska // *Ginekol. Pol.* 2003. Vol. 74. P. 1200–1207.
502. *Admissions* to neonatal intensive care unit following pregnancies complicated by gestational or type 2 diabetes / D. Watson [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2003. Vol. 43. P. 429–432.
503. *Macrosomia* in infants of insulin-dependent diabetic mothers / M. A. Berk [et al.] // *Pediatrics.* 1989. Vol. 83. P. 1029–1034.
504. *Lao, T. T.* Does maternal glucose intolerance affect the length of gestation in singleton pregnancies? / T. T. Lao, L. F. Ho // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2003. Vol. 10. P. 366–371.
505. *Gestational* diabetes and preterm labour : is glycaemic control a contributing factor? / I. Bar-Hava [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1997. Vol. 73. P. 111–114.
506. *Fetal* and maternal outcomes in Indo-Asian compared to Caucasian women with diabetes in pregnancy / F. P. Dunne [et al.] // *Quart. J. Med.* 2000. Vol. 93. P. 813–818.
507. *Prevalence* of fungi in the vagina, rectum and oral cavity in pregnant diabetic women : relation to gestational age and symptoms / D. Nowakowska [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2004. Vol. 83. P. 251–256.
508. *Kalhan, S.* Decompensation of leucine nitrogen kinetics in gestational diabetes mellitus / S. Kalhan, K. Rossi, L. Gruca // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. P. 1033–1034.
509. *Reece, E. A.* Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy / E. A. Reece, C. Homko, Y. K. Wu // *Teratology.* 1996. Vol. 54. P. 171–182.
510. *Schafer-Graf, U. M.* Diabetes und Schwangerschaft / U. M. Schafer-Graf, K. Vetter // *Ther. Umsch.* 1999. Vol. 56. P. 572–576.
511. *Risikogruppen* Neugeborener diabetischer Mutter in Abhängigkeit von ihrem somatischen Outcome und der mütterlichen diabetischen Stoffwechsellage in der Schwangerschaft / H. Stiete [et al.] // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 1995. Vol. 199. P. 156–162.
512. *Maternal* and paternal family history of diabetes in women with gestational diabetes or insulin-dependent diabetes mellitus type I / T. Harder [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2001. Vol. 5. P. 160–164.
513. *Федорова, М. В.* Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М. В. Федорова, В. И. Краснопольский, В. А. Петрухин. М. : Медицина, 2001. 288 с.
514. *Van Howe, R. S.* Hypoglycemia in infants of diabetic mothers : experience in a rural hospital / R. S. Van Howe, M. R. Storms // *Am. J. Perinatol.* 2006. Vol. 23. P. 105–110.
515. *Ma, Y.* The effect of gestational impaired glucose tolerance on fetus and newborns / Y. Ma, D. Zhu, W. Zhang // *Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.* 1997. Vol. 32. P. 422–424.

516. *Simmons, D.* Incidence and risk factors for neonatal hypoglycaemia among women with gestational diabetes mellitus in South Auckland / D. Simmons, C. F. Thompson, C. Conroy // *Diabet Med.* 2000. Vol. 17. P. 830–834.
517. *Stenninger, E.* Early postnatal hypoglycaemia in newborn infants of diabetic mothers / E. Stenninger, J. Schollin, J. Aman // *Acta Paediatr.* 1997. Vol. 86. P. 1374–1376.
518. *Czynniki ryzyka cukrzycy ciążowej a wyniki testów obciążenia glukoza* / K. Czajkowski [et al.] // *Gi Pol.* 1999. Vol. 70. P. 647–651.
519. *Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus : a systematic review* / S. C. [et al.] // *Health Technol. Assess.* 2000. Vol. 4. P. 1–93.
520. *Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia* / N. Okunm [et al.] // *J. Matern. Fetal. Med.* 1997. Vol. 6. P. 285–290.
521. *Assessment of selected factors influencing birthweight in pregnant women with gestational diabetes mellitus* / A. Bronisz [et al.] // *Ginekol. Pol.* 2005. Vol. 76. P. 949–954.
522. *Effects of maternal weight variations and gestational diabetes mellitus on neonatal birth weight* / A. Zarossa [et al.] // *J. Diabetes Complications.* 1996. Vol. 10. P. 78–83.
523. *Hardy, D. S.* A multiethnic study of the predictors of macrosomia / D. S. Hardy // *Diabetes Educ.* 1995. Vol. 25. P. 925–933.
524. *Risk factors for macrosomia and its clinical consequences : a study of 350,311 pregnancies* / M. C. Jolly [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003. Vol. 111. P. 9–14.
525. *Giampietro, O.* Gestational diabetes mellitus (GDM) and macrosomia : a controversial story / O. Giampietro, E. Matteucci // *Ann. Ist Super. Sanita.* 1997. Vol. 33. P. 399–402.
526. *Detection of pregnancies with high risk of fetal macrosomia among women with gestational diabetes mellitus* / L. Suhonen [et al.] // *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 2008. Vol. 87. P. 940–945.
527. *Dysglycemia and a history of reproductive risk factor* / S. D. McDonald [et al.] // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. P. 1635–1638.
528. *Increased fetal adiposity : a very sensitive marker of abnormal in utero development* / P. M. Catalano [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189. P. 1698–1704.
529. *Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance* / C. Cianni [et al.] // *Diabet. Med.* 2005. Vol. 22. P. 21–25.
530. *Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance : pathophysiology or primary prevention?* Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators / C. D. [et al.] // *JAMA.* 1996. Vol. 275. P. 1165–1170.
531. *Morbilidad del recién nacido hijo de madre diabética en relación con la macrosomia* / I. Jordan Garcia [et al.] // *An. Esp. Pediatr.* 1999. Vol. 50. P. 275–278.
532. *La prevalenza di RDS del neonato nella gravidanza diabetica* / P. Matti [et al.] // *Minerva. Ginecol.* 1996. Vol. 48. P. 409–413.
533. *Piper, J. M.* Delayed appearance of pulmonary maturation markers is associated with poor glucose control in diabetic pregnancies / J. M. Piper, E. M. Xenakis, O. J. Langer // *J. Matern. Fetal.* 1998. Vol. 7. P. 148–153.
534. *Preeclampsia increases the risk of hyaline membrane disease in premature infant : a retrospective controlled study* / A. Cherif [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2008. Vol. 37. P. 597–601.
535. *Allen, C. L.* Fetal behavior in diabetic and nondiabetic pregnant women : an exploratory study / C. L. Allen, S. Kisilevsky // *Dev. Psychobiol.* 1999. Vol. 35. P. 69–80.
536. *In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes* / A. Garcia-Peterson [et al.] // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. P. 509–514.
537. *Aberg, A.* Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes / A. Aberg, L. Westbom, B. Kallen // *Early Hum. Dev.* 2001. Vol. 61. P. 85–95.
538. *Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects* / J. L. Anderson [et al.] // *Epidemiology.* 2005. Vol. 16. P. 87–92.
539. *Ewart-Toland, A.* Oculoauriculovertebral abnormalities in children of diabetic mothers / A. Ewart-Toland, J. Yankowitz, A. Winder // *Am. J. Med. Genet.* 2000. Vol. 90. P. 303–309.
540. *Early detection of caudal regression syndrome : specific interest and findings in three cases* / D. Subtil [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998. Vol. 80. P. 109–112.

541. *Kaissi, A. L.* Caudal regression syndrom and popliteal webbing in connection with maternal diabetes mellitus : a case report and literature review / A. L. Kaissi, K. Klaushofer, F. Grill // *Cases J.* 2008. Vol. 19 (1). P. 407–409.
542. *In vivo* evidence for the existence of a threshold for hyperglycemia-induced major fetal malformations : relevance to the etiology of diabetic teratogenesis / A. Torchinsky [et al.] // *Early Pregnancy.* 1997. Vol. 3. P. 27–33.
543. *Siman, M.* Congenital malformations in experimental diabetic pregnancy : etiology and antioxidative treatment. Minireview based on a doctoral thesis // *Ups. J. Med. Sci.* 1997. Vol. 102. P. 61–98.
544. *Evidence* that elevated glucose causes altered gene expression, apoptosis, and neural tube defects in a mouse model of diabetic pregnancy / E. L. Fine [et al.] // *Diabetes.* 1999. Vol. 48. P. 2454–2462.
545. *Lao, T. T.* Impaired glucose tolerance and pregnancy outcome in Chinese women with high body mass index / T. T. Lao, L. F. Ho // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. P. 1826–1829.
546. *A prospective* study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus / L. L. Moore [et al.] // *Epidemiology.* 2000. Vol. 11. P. 689–694.
547. *Evaluation* of the therapeutic approach in pregnancies complicated by borderline glucose intolerance : a randomized clinical trial / M. Bonomo [et al.] // *Diab. Med.* 2005. Vol. 22. P. 1536–1541.
548. *Wood, S. L.* The risk of stillbirth in pregnancies before and after the onset of diabetes / S. L. Wood, H. Jick, R. Sauve // *Diabet. Med.* 2003. Vol. 20. P. 703–707.
549. *Effect* of fetal hyperinsulinism on oral glucose tolerance test results in patients with gestational diabetes mellitus / P. A. Weiss [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 184. P. 470–475.
550. *Overweight* and increased diabetes susceptibility in neonatally insulin-treated adult rats / T. Harder [et al.] // *Endocr. Regul.* 1999. Vol. 33. P. 25–31.
551. *Gestational* and pre-gestational diabetes : comparison of maternal and fetal characteristics and outcome / K. O. El Mallah [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1997. Vol. 58. P. 203–209.
552. *Rates* and risk factors for recurrence of gestational diabetes / S. MacNeill [et al.] // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. № 4. P. 659–662.
553. *Recurrence* of gestational diabetes mellitus : identification of risk factors / C. Y. Spong [et al.] // *Am. J. Perinatol.* 1998. Vol. 15. P. 29–33.
554. *Moses, R.* The recurrence of gestational diabetes : could dietary differences in fat intake be an explanation? / R. Moses, J. L. Shand, L. C. Tapsell // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. № 11. P. 1647–1650.
555. *Factors* predictive of recurrent gestational diabetes diagnosed before 24 weeks' gestation / P. Wein [et al.] // *Am. J. Perinatol.* 1995. Vol. 12. P. 352–356.
556. *Impaired* glucose tolerance during pregnancy is associated with increased fetal mortality in preceding sibs / A. Aberg [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1997. Vol. 76. P. 212–217.
557. *Cundy, T.* Congenital anomalies in women with type 1, type2 and gestational diabetes / T. Cundy, T. Farrel // Annual Scientific meeting of the New Zealand Society fir the Study of Diabetes, Christchurch, 9–11 Aug., 2000 // *Intern Med. J.* 2001. Vol. 31. P. 9–11.
558. *Increasing* incidence of diabetes after gestational diabetes. A long-term follow-up in a Danish population / J. Lauenborg [et al.] // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. P. 1194–1199.
559. *National* Collaborating Centre for Women's and Childre's Health. Diabetes in pregnancy // Revised reprint July 2008. London : RCOG Press (www.nice.org.uk).
560. *Steinhart, J.* Gestational diabetes is a herald of NIDDM in Navajo women. High rate of abnormal glucose tolerance after GDM / J. Steinhart, J. R. Sugarman, F. A. Connell // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. P. 943–947.
561. *Antepartum* predictors of the development of type 2 diabetes in Latino women 11–26 months after pregnancies complicated by gestational diabetes / T. A. Buchanan [et al.] // *Diabetes.* 1999. Vol. 48. P. 2430–2436.
562. *Diabetes* and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes / M. Albareda [et al.] // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. P. 1199–1205.
563. *Beta-cell* function and visceral fat in lactating women with a history of gestational diabetes / R. M. McManus [et al.] // *Metabolism.* 2001. Vol. 50. P. 715–719.
564. *Wein, P.* Studies of postnatal diabetes mellitus in women who had gestational diabetes. Part 2. Prevalence and predictors of diabetes mellitus after delivery / P. Wein, N. A. Beischer, M. T. Sheedy // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 1997. Vol. 37. P. 420–423.

565. *Insulin* resistance and beta-cell dysfunction in normoglycaemic European women with a history of gestational diabetes / E. Kousta [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2003. Vol. 59. P. 289–297.
566. *Kim, C.* Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes / C. Kim, K. M. Newton, R. H. Knudsen // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. P. 1862–1868.
567. *Bartha, J. L.* Postpartum metabolism and autoantibody markers in women with gestational diabetes mellitus diagnosed in early pregnancy / J. L. Bartha, P. Martinez-Del-Fresno, R. Comino-Delgado // Am. J. Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 184. P. 965–970.
568. *Antepartum* and early postpartum predictors of type 2 diabetes development in women with gestational diabetes mellitus / M. G. Dalfra [et al.] // Diabetes Metabol. 2001. Vol. 27. P. 675–680.
569. *False-positive* 1-hour glucose challenge test and adverse perinatal outcomes / D. M. Stamilio [et al.] // Clin. Gynecol. 2004. Vol. 103. P. 148–156.
570. *Gestational* glucose tolerance and risk of type 2 diabetes in young Pima Indian offspring / P. W. Frantz [et al.] // Diabetes. 2006. Vol. 55. P. 460–465.
571. *Aberg, A.* Association between maternal pre-existing gestational diabetes and health problems in children / L. Westbom // Acta Paediatr. 2002. Vol. 90. P. 746–750.
572. *Gestational* diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age : predictive role of autoantibodies / I. Y. Jarvela [et al.] // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. P. 607–612.
573. *Predictors* of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus / K. Löbner [et al.] // Diabetes Care. 2006. Vol. 55. P. 792–797.
574. *Early* postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes / F. Pallardo [et al.] // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. P. 1053–1058.
575. *History* of gestational diabetes, insulin resistance and coronary risk / C. L. Davis [et al.] // J. Diabetes Complications. 1999. Vol. 13. P. 216–223.
576. *Long-term* diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus / K. Peters [et al.] // Lancet. 1996. Vol. 347. P. 227–230.
577. *Body mass index* and mortality in a prospective cohort of the US adults / E. E. Cale [et al.] // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. P. 1097–1150.
578. *Gestational* diabetes and the risk of offspring obesity / R. C. Whitaker [et al.] // Pediatrics. 1998. Vol. 101. P. E9.
579. *McCarty, M. F.* Complementary measures for promoting insulin sensitivity in skeletal muscle / M. F. McCarty // Hypotheses. 1998. Vol. 51 (Suppl. 6). P. 451–464.
580. *Dawson, S. I.* Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance / S. I. Dawson // Cancer. 2004. Vol. 100. P. 149–155.
581. *Long-term* effects of the intrauterine environment / B. L. Silverman [et al.] // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. P. B142–B148.
582. *Impaired* glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes / M. I. Goran [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 207–212.
583. *Maternal* gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity / M. W. Gillman [et al.] // Pediatrics. 2004. Vol. 111 (Suppl. 3). P. E221–E226.
584. *Early* malnutrition and child neurobehavioral development : insights from the study of children of diabetic mothers / T. A. Rizzo [et al.] // Child. Dev. 1997. Vol. 68. P. 26–38.
585. *School-age* children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment / A. Ornoy [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 14 (Suppl. 1). P. 681–689.
586. *Neurodevelopmental* outcome at early school age of children born to mothers with gestational diabetes / A. Ornoy [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 1999. Vol. 81. P. 10–14.
587. *Body mass index* has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycemia / W. Ricca [et al.] // Diabetologia. 2005. Vol. 48. P. 1736–1742.
588. *Serum* lipid and lipoprotein composition in infants of diabetic mothers / M. Akisu [et al.] // Indian. J. Physiol. 1999. Vol. 66. P. 381–386.
589. *Long-term* neurological dysfunction and neonatal hypoglycaemia after diabetic pregnancy / E. Stenning [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 1998. Vol. 79. P. 174–179.
590. *Lao, T. T.* Gestational diabetes diagnosed in third trimester pregnancy and pregnancy outcome / T. T. Lao, F. Tam // Diabet. Med. 2001. Vol. 18. P. 218–223.

591. *Knights, S.* Gestational diabetes alters the male bias for cesarean section / S. Knights, E. Lucas, R. Moses // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. P. 425–426.

Репозиторий БГМУ

Содержание

Глава 4. Гестационный сахарный диабет	3
4.1. Вопросы терминологии и классификации нарушений углеводного обмена	3
4.1.1. Анализ литературных данных при нарушении углеводного обмена во время беременности	6
4.1.2. Основные согласительные документы по гестационному сахарному диабету	10
4.2. Эпидемиология гестационного сахарного диабета	11
4.2.1. Методология эпидемиологических исследований по гестационному сахарному диабету	11
4.2.2. Исследования по распространенности гестационного сахарного диабета	12
4.2.3. Распространенность гестационного сахарного диабета по данным «Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным» (УЗ «1 ГКБ», г. Минск)	14
4.2.4. Выявляемость гестационного сахарного диабета по данным «Государственной программы «Сахарный диабет» на 2004–2008 гг.»	15
4.3. Патогенез гестационного сахарного диабета	18
4.3.1. Базовые положения о патогенезе гестационного сахарного диабета	18
4.3.2. Особенности углеводного обмена при беременности как почва для формирования гестационного сахарного диабета	19
4.3.3. Инсулинорезистентность при гестационном сахарном диабете	20
4.3.3.1. Механизмы формирования патологической инсулинорезистентности	21
4.3.3.2. Эффекты патологической инсулинорезистентности	22
4.3.3.3. Оценка инсулинорезистентности	23
4.3.3.4. Инсулинорезистентность при гестационном сахарном диабете и метаболический синдром	29
4.3.4. Дисфункция бета-клеток при гестационном сахарном диабете	30
4.3.4.1. Гиперинсулинемия	30
4.3.4.2. Гиперпроинсулинемия	32
4.3.4.3. С-пептид	32
4.3.5. Роль других механизмов развития гестационного сахарного диабета	34
4.3.5.1. Продукты жировой ткани	34

4.3.5.2. Роль других эндокринных нарушений.....	42
4.3.5.3. Роль системного воспалительного ответа	43
4.3.5.4. Роль гомоцистеина	45
4.3.5.5. Дефицит аскорбиновой кислоты	45
4.3.5.6. Роль генетических факторов.....	46
4.3.6. Механизмы формирования осложнений при гестационном сахарном диабете.....	48
4.3.6.1. Эндотелиальная дисфункция	48
4.3.6.2. Циклические нуклеотиды	54
4.3.6.3. Нарушения обмена липидов	60
4.3.6.4. Фетоплацентарная недостаточность	62
4.4. Диагностика нарушений углеводного обмена во время беременности.....	63
4.4.1. Факторы риска развития гестационного сахарного диабета.....	63
4.4.2. Протективные факторы гестационного сахарного диабета	73
4.4.3. Современная диагностика гестационного сахарного диабета	74
4.4.3.1. Стратегии скрининга	74
4.4.3.2. Оценка эффективности стратегий скрининга.....	74
4.4.3.3. Новые возможности диагностики гестационного сахарного диабета.....	76
4.4.3.4. Показатели перорального теста толерантности к глюкозе и гликемии как прогностические параметры	79
4.4.4. Рекомендации общественных организаций по диагностике гестационного сахарного диабета	81
4.4.4.1. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения	82
4.4.4.2. Рекомендации Американской диабетологической ассоциации	82
4.4.4.3. Сопоставление результатов скрининга гестационного сахарного диабета согласно рекомендациям ВОЗ и АДА.....	85
4.4.4.4. Алгоритм скрининга согласно данных Республиканского центра по оказанию эндокринологической помощи беременным женщинам (УЗ «1 ГКБ», г. Минск)	86
4.4.4.5. Другие подходы к скринингу гестационного сахарного диабета	90
4.4.5. Будущее в диагностике гестационного сахарного диабета	91
4.5. Менеджмент гестационного сахарного диабета	91
4.5.1. Общие принципы ведения беременных женщин с гестационным сахарным диабетом	94
4.5.2. Градация гестационного сахарного диабета	94
4.5.3. Организация менеджмента гестационного сахарного диабета.....	96
4.5.3.1. Уровень оказания лечебно-профилактической помощи	96
4.5.3.2. Сроки и методы лечения	98

4.5.3.3. Новые формы организации специализированной медицинской помощи.....	100
4.5.3.4. Форма организации медицинской помощи пациенткам с гестационным сахарным диабетом в Республике Беларусь	100
4.5.4. Некоторые результаты собственного наблюдения беременных с гестационным сахарным диабетом	101
4.5.5. Мониторинг гликемии матери.....	108
4.5.5.1. Мониторинг других параметров.....	110
4.5.6. Мониторинг плода.....	114
4.5.7. Лечебная тактика ведения беременных женщин при гестационном сахарном диабете	115
4.5.7.1. Рациональное питание.....	115
4.5.7.2. Физическая активность	126
4.5.7.3. Целесообразность инсулинотерапии.....	128
4.5.7.4. Другие сахароснижающие лекарственные средства.....	134
4.5.7.5. Прочие виды оказания лечебно-профилактической помощи.....	136
4.5.8. Критерии компенсации гестационного сахарного диабета	137
4.5.9. Экономический анализ.....	137
4.5.10. Родоразрешение женщин с гестационным сахарным диабетом	138
4.5.10.1. Подготовка к родам	138
4.5.10.2. Тактика ведения родов	139
4.5.10.3. Ведение послеродового периода	140
4.5.11. Грудное вскармливание.....	141
4.5.12. Долговременные терапевтические рекомендации	142
4.5.12.1. Реклассификация материнского гликемического статуса	142
4.5.12.2. Профилактические мероприятия в отношении развития сахарного диабета	143
4.5.12.3. Особенности контрацепции	144
4.5.12.4. Наблюдение за детьми, рожденными от женщин с гестационным сахарным диабетом с позиции эндокринолога	145
4.6. Щитовидная железа при гестационном сахарном диабете.....	145
4.6.1. Общая оценка тиреоидной патологии у беременных с гестационным сахарным диабетом	146
4.6.2. Характеристика щитовидной железы у женщин без прегестационной дисфункции.....	148
4.6.3. Оценка эффективности применения препаратов калия йодида у женщин без прегестационной дисфункции щитовидной железы	150
4.6.4. Оценка щитовидной железы у беременных женщин в сочетании с гипотиреозом	152

4.6.5. Оценка щитовидной железы у пациенток в сочетании с гипертиреозом	154
4.6.6. Оценка щитовидной железы у беременных женщин при гестационной гипотироксинемии	162
4.7. Исходы беременности и родов, отдаленные результаты гестационного сахарного диабета	165
4.7.1. Ближайшие последствия гестационного сахарного диабета.....	166
4.7.1.1. Последствия для женщины	166
4.7.1.2. Последствия для плода.....	173
4.7.2. Частота последствий для женщины при гестационном сахарном диабете по сравнению с прегестационным сахарным диабетом	188
4.7.3. Гестационный сахарный диабет при повторной беременности.....	189
4.7.4. Частота последствий для плода при гестационном сахарном диабете по сравнению с прегестационным	190
4.7.5. Отдаленные последствия гестационного сахарного диабета.....	191
4.7.5.1. Последствия для женщины	191
4.7.5.2. Отдаленные последствия для ребенка	202
Литература	206

Научное издание

Забаровская Зоя Викторовна

НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Монография в двух частях

Часть 2

**Гестационный сахарный диабет: этиология, патогенез,
клинические особенности, диагностика, лечебная тактика,
исходы беременности и родов, последствия для женщины
и новорожденного**

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

Подписано в печать 25.03.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 13,72. Уч.-изд. л. 16,2. Тираж 100 экз. Заказ 522.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.