

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и
младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Ларькин Дмитрий Михайлович

**ОПТИМИЗАЦИЯ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У
ПАЦИЕНТОК С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор, Заслуженный врач РФ

Башмакова Надежда Васильевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Дерябина Елена Геннадьевна

Екатеринбург - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. АКУШЕРСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Гестационный сахарный диабет: история понятия, современное определение, классификация, эпидемиология.....	12
1.2. Особенности углеводного обмена при беременности и патогенез гестационного сахарного диабета.....	19
1.3. Особенности течения беременности и перинатальных исходов при гестационном сахарном диабете.....	23
1.4. Современные критерии диагностики гестационного сахарного диабета.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Дизайн исследования.....	35
2.2. Методы исследования.....	38
2.2.1. Клинические методы обследования.....	39
2.2.2. Биохимическое исследование крови.....	40
2.2.3. Методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса.....	42
2.2.4. Оценка состояния новорожденных.....	43
2.2.5. Статистический анализ.....	43
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА, ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ВЫЯВЛЕНИЯ И КРИТЕРИЕВ ДИАГНОСТИКИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ.....	45
3.1. Результаты популяционного исследования беременных по критериям ВОЗ1999 г.....	45

3.2. Перинатальные исходы в зависимости от срока выявления гестационного сахарного диабета.....	54
3.3. Сравнение течения беременности и перинатальных исходов при различных критериях диагностики гестационного сахарного диабета.....	61
ГЛАВА 4 ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА....	73
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У БЕРЕМЕННЫХ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ.....	78
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	86
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является важной междисциплинарной проблемой, с которой встречаются акушеры-гинекологи, терапевты, кардиологи, эндокринологи, неонатологи и педиатры [10,21,29].

Медицинская и социальная значимость ГСД, осложняющего течение беременности, обусловлена тем, что значительно увеличивает вероятность возникновения различных осложнений гестации [17,57].

Распространенность ГСД в мировой популяции варьирует от 1 до 25,5 %, но в среднем составляет 7%. Такая вариабельность обусловлена различием в критериях диагностики ГСД и связана с этническим составом населения, а также с распространенностью сахарного диабета 2-го типа в отдельных популяциях [34,35,64,67]. Распространенность ГСД увеличивается во всем мире.

В современном обществе увеличению числа новых случаев ГСД способствует жизнь в мегаполисе: хронический стресс, характер питания, низкая двигательная активность, эпидемия ожирения. Заболеваемость ГСД увеличивается с возрастом, а также при применении вспомогательных репродуктивных технологий [8,21,29].

По оценке Международной федерации диабета в 2013 г. в мире родилось 2140000 или 16,8% детей от матерей, у которых при беременности была та или иная форма гипергликемии, самой частой из которых (около 95%) являлся ГСД. [74]. На сегодняшний день, данные о распространенности ГСД и результатах его раннего скрининга в Российской Федерации крайне малочисленны.

Многие исследователи отметили, что и при более низких значениях гликемии венозной плазмы натощак, чем те, что использовались для диагностики ГСД у беременных, риск перинатальных осложнений остается повышенным. ГСД имеет особенности, связанные с гормональными и метаболическими перестройками, возникающими в организме женщины с началом формирования системы мать-плацента-плод [17].

Высокий уровень перинатальных осложнений у пациенток с ГСД диктует необходимость более углубленного изучения данной проблемы. Выбор рационального алгоритма обследования, диагностики и оптимальной тактики по ведению беременности, сроку и способу родоразрешения пациенток с данным осложнением гестации играет огромную роль в профилактике перинатальных осложнений и сохранении здоровья матери и ребенка. Это позволяет снизить вероятность возникновения осложненного течения беременности, улучшить перинатальные исходы, снизить процент детей с макросомией и тяжелыми формами диабетической фетопатии, и, как следствие, привести к уменьшению количества оперативных родоразрешений и родового травматизма у новорожденных [27,57,66].

Ранняя диагностика и своевременное лечение ГСД могут сыграть значительную роль в сохранении здоровья матери и ребенка, но начальные проявления ГСД в основном носят скрытый характер и могут быть выявлены только при проведении целенаправленного скрининга. Поэтому вопрос оптимизации диагностики ГСД является весьма актуальным и в настоящее время, несмотря на множество работ, связанных с данной проблемой [18,19,37,70].

Несмотря на то, что понятие ГСД существует почти 50 лет, вокруг него и сегодня существует много споров. Обсуждались и продолжают обсуждаться клиническая значимость, эффективность лечения ГСД, оптимальные стратегии его выявления и диагностики. Выбор оптимальных критериев диагностики ГСД может иметь значение в подходе к наблюдению при беременности, родоразрешению, а также ведению послеродового периода для пациенток с ГСД и новорожденных от матерей с данной патологией. Спорные вопросы не исчезнут до тех пор, пока не будут обобщены данные продолжающихся исследований и дана оценка критериев диагностики ГСД, которые основаны на конкретной взаимосвязи между материнской гликемией и перинатальным исходом [9,11].

Цель исследования

Улучшение акушерских и перинатальных исходов у пациенток с гестационным сахарным диабетом путем оптимизации раннего скрининга нарушений углеводного обмена у беременных в первом триместре.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность и сроки диагностики гестационного сахарного диабета в популяции беременных женщин современного мегаполиса.

2. Выявить наиболее значимые факторы, влияющие на прогноз акушерских и перинатальных осложнений при данной патологии в современной популяции беременных женщин.

3. Оценить акушерские и перинатальные исходы в зависимости от срока диагностики гестационного сахарного диабета и медико-экономическую значимость раннего скрининга данной патологии.

4. Разработать и обосновать алгоритм скрининга нарушений углеводного обмена в первом триместре беременности с оценкой прогноза риска развития гестационного сахарного диабета.

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально логических, общенаучных и специфичных методов и основах доказательной медицины.

Для решения поставленных задач проведено сравнительное проспективное когортное исследование с участием беременных женщин, жительниц мегаполиса (г. Екатеринбург). В работе использованы клиничко-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическими исследованиями.

Работа проводилась в три этапа. Цель первого этапа – определение распространенности ГСД и выявление наиболее значимых факторов риска развития данной патологии.

Целью осуществления второго этапа исследования стала комплексная оценка акушерских и перинатальных исходов и медико-экономическая эффективность в зависимости от срока диагностики ГСД.

Третий этап позволил сравнить акушерские осложнения и перинатальные исходы в зависимости от критериев диагностики ГСД.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Обоснованность выводов и достоверность диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом выборок клинических исследований, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины.

Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на следующих научных форумах и конференциях: V Региональном научном форуме «Мать и дитя» (Геленджик, 2011 г.), Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2012), 7-м Международном симпозиуме «Диабет, гипертензия, метаболический синдром и беременность» (Флоренция, Италия, 2013 г.), II Всероссийском междисциплинарном образовательном конгрессе «Осложненная беременность и преждевременные роды: от науки к практике» (Москва, 2013 г.), II Национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы современного акушерства» (Санкт-Петербург, 2013 г.), 3-ой Научно-практической конференции эндокринологов Уральского Федерального Округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии» (Екатеринбург, 2013 г.), Свердловской областной научно-практической конференции «Гестационный сахарный диабет» (Екатеринбург, 2014 г.), VII Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2015 г.), II Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (Екатеринбург, 2015 г.),

III Национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы современного акушерства» (Санкт-Петербург, 2015 г.).

Автором, совместно с научным руководителем, определены цель и задачи, разработана методология и дизайн научного исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования, в получении и систематизации исходных данных, проведении статистической обработки, обобщении и интерпретации полученных научных результатов, подготовке публикаций по выполненной работе в соавторстве с научным руководителем д.м.н. проф. Башмаковой Н.В. и научным консультантом д.м.н. Дерябиной Е.Г.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность гестационного сахарного диабета в популяции беременных женщин жительниц мегаполиса составляет 6,4% по критериям ВОЗ (1999 г.).

2. При ранней диагностике и своевременной коррекции нарушения углеводного обмена наблюдается улучшение акушерских и перинатальных исходов и значительное снижение экономических затрат на дородовую госпитализацию, послеродовое наблюдение и реабилитацию новорожденного.

3. Применение алгоритма выявления нарушения углеводного обмена у беременных с нормогликемией в первом триместре позволяет выявить группу беременных, имеющих высокий риск развития гестационного сахарного диабета.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике проведена комплексная оценка акушерских осложнений и перинатальных исходов у беременных с ГСД по результатам популяционного проспективного исследования в зависимости от срока выявления применяемых критериев диагностики данного осложнения гестации. Установлено, что наиболее значимым фактором развития осложненного течения беременности, вне зависимости от метода верификации, является поздняя

диагностика и несвоевременная коррекция нарушения углеводного обмена при беременности, что увеличивает частоту хронической фетоплацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода, преэклампсии, преждевременных родов, оперативного родоразрешения, формирования фетопатии и необходимости в послеродовой реабилитации.

Разработан способ прогнозирования риска развития ГСД в первом триместре у беременных с нормогликемией (уровень глюкозы венозной плазмы натощак менее 5,1 ммоль/л), включающий наиболее информативные критерии: возраст, прегравидарный индекс массы тела, количество родов, замершей беременности, крупных новорожденных в анамнезе, уровень гликемии венозной плазмы натощак который позволяет выявить группу риска по развитию ГСД в первом триместре у беременных с нормогликемией.

Проведен медико-экономический анализ течения беременности и перинатальных исходов в зависимости от срока выявления и критериев диагностики ГСД. Выявлено значительное снижение затрат на ведение беременности, родов и послеродового периода при ранней диагностике и своевременном лечении данного заболевания, по сравнению со случаями поздней диагностики данного заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о наиболее значимых факторах риска развития ГСД у беременных женщин, жительниц мегаполиса, которыми являются возраст пациентки, прегестационный индекс массы тела, паритет, количество родов, наличие замершей беременности и роды крупным новорожденным в анамнезе, уровень гликемии венозной плазмы натощак в сроке до 24 недель беременности.

Доказана клиническая и экономическая эффективность раннего выявления и своевременной коррекции нарушения углеводного обмена при беременности, которая характеризуется снижением частоты формирования осложненного течения беременности (хроническая фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного роста плода, преэклампсия), преждевременных родов,

оперативного родоразрешения, фетопатии и необходимости в послеродовой реабилитации новорожденных.

Разработан алгоритм скрининга, мониторинга и профилактики нарушения углеводного обмена у беременных в первом триместре, что позволяет выявить беременных с высоким риском формирования ГСД при наличии нормогликемии, тем самым профилактировать развитие данного осложнения гестации, а при его развитии снизить риск акушерских и перинатальных осложнений, характерных для данного осложнения беременности.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу женской консультации и отделения патологии беременных, а также в педагогическую практику центра образовательных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Областного перинатального центра ГБУЗ "Областная детская больница" (г. Екатеринбург), ГБУЗ ТО "Перинатальный центр" (г. Тюмень).

Публикации

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 12 научных работ, общим объемом 9,18 печатных листов, в том числе 3 публикации в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций; 7 работ, опубликованных в материалах региональных, российских конференций, а также российской конференции с международным участием, 1 монография (авторский вклад 30%), 1 пособие для врачей (авторский вклад 35%).

По материалам диссертации получена приоритетная справка по заявке на изобретение: № 2015116995 от 05 «мая» 2015 г. (авторы: Ларькин Д.М. Башмакова Н.В. Дерябина Е.Г. Мазуров А.Д.).

Объем работы и ее структура

Диссертация изложена на 114 страницах, иллюстрирована 14 рисунками и 22 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 121 источник (44 отечественных и 77 иностранных).

ГЛАВА 1

АКУШЕРСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Гестационный сахарный диабет: история понятия, современное определение, классификация, эпидемиология и факторы риска

Первое, известное нам, описание клинического случая, подходящее для современного определения ГСД, принадлежит Н.G.Vennewitz (1823 г.), который полагал, что сахарный диабет являлся симптомом беременности [60,90]. При наблюдении двух последовательных беременностей у одной и той же пациентки он заметил, что глюкозурия появлялась только во время беременности и отсутствовала после родов [15,92]. Единственным биохимическим доказательством наличия сахарного диабета было количество сахара в моче.

J.M.Duncan [15] одним из первых в акушерском мире понял серьезность проблемы ГСД. В XIX веке он сделал выводы, которые актуальны и в наши дни:

- диабет может развиваться во время беременности;
- диабет может возникнуть только во время беременности и отсутствовать вне ее;
- диабет может исчезнуть с прекращением беременности и повториться через некоторое время после нее;
- беременность может наступить на фоне диабета;
- на фоне диабета существует высокий риск прерывания беременности и гибели плода.

E.P.Joslin был первым терапевтом, который специализировался в области диабета. В 1915 году, за 6 лет до открытия инсулина, он написал первый учебник по этому вопросу. Его ученица – выдающийся клиницист P.White, посвятившая всю свою профессиональную карьеру лечению больных сахарным диабетом (СД),

в 1949 году опубликовала первую версию знаменитой во всем мире классификации СД у беременных [119]. В основу этой классификации были положены возраст манифестации СД, длительность заболевания и сосудистые осложнения (таблица 1). Классификация имела огромное клиническое значение, а ее автор считается родоначальником направления «сахарный диабет и беременность».

Таблица 1 – Классификация сахарного диабета у беременных P.White (1949г.)

Класс А	Нарушенная толерантность к глюкозе на диетотерапии
Класс В	Манифестация заболевания до 20 лет, длительность < 20 лет, отсутствие сосудистых осложнений
Класс С	Манифестация заболевания в возрасте 10-20 лет, длительность 10-19 лет, ретинопатия или кальцификация сосудов нижних конечностей
Класс D	Манифестация заболевания в возрасте до 10 лет, длительность > 20 лет, ретинопатия, гипертензия, альбуминурия
Класс E	Кальцификация сосудов таза
Класс F	Все пациентки с нефропатией

Исследования в 1940-х гг. в США и Шотландии показали, что материнская гипергликемия повышает риск неблагоприятных исходов беременности уже за несколько лет до развития явного сахарного диабета. Так, по данным Н.С. Miller, женщины, у которых диабет развился после беременности, имели в анамнезе частые ante- и перинатальные потери. Эти исследования привели к употреблению таких терминов, как «предиабет у беременной», «временный» и «латентный» диабет. Затем появилось название «метастационарный диабет», которое использовал в 1954 году доктор J.P. Ноет [100,115,119].

Считают, что первым использовал термин «гестационный сахарный диабет» J.V.O'Sullivan в 1961 г. [99,117]. Он обнаружил, что нарушенная толерантность к глюкозе во время беременности связана с риском развития диабета после беременности. J.V.O'Sullivan и С.М. Mahan предложили критерии для интерпретации теста толерантности к глюкозе во время беременности [84,99]. Эти критерии были приспособлены к современным методам измерения глюкозы и

стали применяться для диагностики ГСД, как нарушения толерантности к глюкозе с началом или первым обнаружением во время беременности [46,68].

Известный своими работами в области диабета и беременности, профессор J.Pedersen тоже пользовался термином «гестационный диабет» в своей монографии в 1967 году [116,118]. Он предлагал диагностировать это состояние только после родов, убедившись, что чувствительность к глюкозе нормализовалась после завершения беременности. Эти строгие критерии оказались слишком сложными для реализации на практике.

Если критерии гестационного сахарного диабета, предложенные J.B.O'Sullivan и С.М.Mahan, применялись для прогнозирования развития сахарного диабета после беременности, то после исследований под руководством N.Freinkel, а затем В.Metzger понятие "гестационный диабет" прочно вошло в акушерскую практику и имеет важнейшее значение в эпидемиологических исследованиях, посвященных не только непосредственным исходам беременности, но и отдаленным последствиям для матери и ребенка на протяжении всей жизни [99,109,110].

При современном подходе под определением ГСД понимают не только наличие гипергликемии при беременности, но и повышенный риск акушерских и перинатальных осложнений, формирования после родов ожирения, нарушенной толерантности к глюкозе, долгосрочного риска развития ожирения и нарушенной толерантности к глюкозе у потомства сахарного диабета 2 типа, как у самой женщины, так и у ее ребенка [21,50, 120]. По данным современной литературы, у 20-50% женщин, перенесших ГСД, заболевание рецидивирует и при последующей беременности.

ГСД является фактором риска развития отдаленных последствий, как для женщины, так и для ее ребенка: ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний [17, 18,22, 103,104,105], а у 25-75% - через 16-20 лет после родов развивается манифестный СД [7,8,9].

После многочисленных дискуссий, современное определение ГСД - это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» (явного) СД [21,22,57,85].

Гипергликемия во время беременности может быть следствием уже существующего сахарного диабета, нарушения толерантности к глюкозе или повышенной гликемии натощак. Это так называемые прегестационные нарушения углеводного обмена [26,38]. Гипергликемия может появиться впервые во время беременности. Причиной ее может быть гестационный ГСД, который патогенетически связан с самой беременностью и обычно, проходит сразу после родов, или явный (манифестный) СД, который впервые манифестировал во время беременности [46,59,80].

Эти разные сочетания СД и отражены в международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ 10). ГСД относят к шифру 024.4 (таблица 2).

Таблица 2 - МКБ 10: Сахарный диабет при беременности [2]

Код	Название заболевания
024	СД при беременности, во время родов и послеродовом периоде
024.0	Существовавший ранее СД 1 типа
024.1	Существовавший ранее СД 2 типа
024.2	Существовавший ранее СД, связанный с недостаточностью питания
024.3	Существовавший ранее СД неуточненный
024.4	СД, развившийся во время беременности
024.9	СД при беременности неуточненный

Эпидемиология. По данным Международной федерации диабета, в 2013 году 21,4 млн. или 16,8% детей родились у матерей, у которых во время беременности была та или иная форма гипергликемии [58,63,65]. ГСД составляет 84% от всех случаев гипергликемии при беременности.

Распространенность ГСД в мире составляет в среднем 7%. Существуют некоторые региональные различия в распространенности гипергликемии во время беременности: от 25,0% в Юго-Восточной Азии до 10,4% в Северной Америке [63].

Данные по России: 4,03% Н.В.Трусовой и соавт. [94, 95], 4,0% - Петрухин В., Бурумкулова ФФ [10,97,112], наши данные – 6,4% [24,85,86].

Большая вариабельность в статистических данных обусловлена различием в критериях диагностики ГСД, этническим составом населения, распространенностью СД 2 типа в отдельных популяциях, экономическими условиями. Так, ошеломляющие показатели – 91,6% случаев гипергликемии во время беременности отмечены в странах с низким и средним уровнем доходов, где охрана здоровья матерей часто ограничена [32,47,51,75].

Распространенность гипергликемии во время беременности быстро растет с возрастом и достигает пика среди женщин старше 45 лет (47,7%) [46,56,75].

В современном обществе увеличению числа новых случаев ГСД способствуют урбанизация, хронический стресс, характер питания, гиподинамия, эпидемия ожирения, применение вспомогательных репродуктивных технологий [12,17]. Распространенность ГСД после экстракорпорального оплодотворения составила 11,6% [8, 9]. Возможные причины повышения частоты ГСД после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): применение агониста гонадотропного релизинг-гормона (трипторелина ацетата или диферилина) [29,54,72,79].

Для выявления ГСД используют большое количество различных методов и критериев, что затрудняет сравнение результатов исследований [25,28,63,93].

Развитие ГСД реализуется под воздействием определенных факторов риска. Согласно рекомендациям ВОЗ (1999 г.) [2,10,112] и Американской диабетологической ассоциации (2009 г.) [46,64] выделяют следующие факторы риска ГСД: возраст (старше 30 лет); ожирение (индекс массы тела $>24 \text{ кг / м}^2$) до беременности, особенно в возрасте старше 25 лет; сахарный диабет в семейном анамнезе (у родственников I степени родства); ГСД в анамнезе; принадлежность к

этнической группе высокого риска развития сахарного диабета (например, азиатское или средневосточное происхождение, испанцы, индейцы, тихоокеанские островитяне, афроамериканцы); повышение уровня глюкозы крови выше нормальных параметров в течение суток или утром натощак во время настоящей беременности; глюкозурия в утренней порции мочи (натощак) 2 и более раз во время настоящей беременности; макросомия плода во время настоящей беременности или в анамнезе; рождение детей массой тела более 4000 г; мертворождение в анамнезе; рождение детей с врожденными пороками развития в анамнезе [29,67,115].

При ГСД предлагаются дополнительные факторы риска: многоводие во время настоящей беременности или в анамнезе; большая и неадекватная прибавка массы тела за беременность и в течение каждой недели беременности; преждевременные роды, невынашивание (2 и более самопроизвольных выкидыша в I и II триместрах или замершей беременности) или искусственные аборты в анамнезе; преэклампсия в анамнезе; травматические роды с сопутствующими неврологическими расстройствами у ребенка в анамнезе и другие факторы риска [29, 34,112].

К наиболее значимым факторам, которые как минимум в 2 раза увеличивают относительный риск развития ГСД, можно отнести: избыточную массу тела (ИМТ 25—29,9 кг/м²), ожирение (ИМТ>30 кг/м²) по сравнению с худыми женщинами (ИМТ<20 кг/м²). Причем наличие избыточной массы тела имеет разное значение в разных этнических группах. К примеру, она играет большую роль в развитии ГСД у коренных жителей Северной Америки, чем у представителей скандинавской популяции с умеренным ожирением. Возраст женщины > 40 лет по сравнению с 25—29 годами [56,57,108].

Увеличению числа новых случаев ГСД способствует жизнь в современном мегаполисе: постоянные стрессы, неправильное питание, низкая двигательная активность, эпидемия ожирения, реализация репродуктивного потенциала в возрасте более 30 лет. К традиционным факторам риска ГСД добавились высокая частота многоплодных беременностей: беременность двойней повышает риск

развития ГСД в 2 раза, а беременность тройней — в 4—5 раз, применение препаратов эстрогенов и индукция овуляции (эндогенная гиперэстрогения) в программе экстракорпорального оплодотворения. Беременность после программ вспомогательных репродуктивных технологий осложняется ГСД в 12.5% случаев всех беременностей, что значительно чаще, чем в среднем в популяции [44,74,100,107].

В литературе широко обсуждается вопрос о роли патологической прибавки массы тела во время беременности в патогенезе ГСД и акушерских осложнений. Американские ученые проанализировали возможность связи увеличения массы тела у беременных в разные сроки гестации и риска возникновения ГСД. Был сделан вывод, что патологическая прибавка массы тела, особенно в I триместре беременности, увеличивает риск развития ГСД [30,31,32,106].

К формированию ГСД могут приводить наличие генетических дефектов, приводящие к изменению чувствительности к инсулину, например - мутации генов субстрата инсулинового рецептора – СИР-1, гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, α -адренорецепторов, разобщающего протеина UCP-1 (термогенин), молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы в мышечной ткани). У 1,6–38% беременных с ГСД выявляются специфические моноклональные антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD) к β -клеткам, инсулину и HLA DR3, DR4, которые, как правило, присущи людям с генетическим риском развития СД типа 1. В развитии инсулинорезистентности определенная роль принадлежит также фактору некроза опухолей- α [52,91,100].

В последние годы увеличивается частота так называемых ятрогенных вариантов ГСД, обусловленных приемом беременными больших доз глюкокортикоидов, применяемых в комплексе терапии системных коллагенозов, заболевания крови и бронхиальной астмы. Кроме того, J. Lipshitz и соавт. (1978) впервые был описан так называемый токолитический вариант ГСД, опосредованный способностью β -адреномиметиков усиливать гликогенолиз в

печени. Вероятность формирования ГСД у пациенток принимающих глюкокортикостероиды и/или β -миметики на 15-20% выше среднепопуляционных [56,57,86].

1.2. Особенности углеводного обмена при беременности и патогенез гестационного сахарного диабета

Как известно, беременность является выраженным диабетогенным фактором и характеризуется инсулинорезистентностью, а также возрастанием потребности в инсулине и повышением активности β -клеток. Углеводный обмен у беременных обеспечивается определенным соотношением между повышенной секрецией инсулина и сниженной чувствительностью к нему [16, 19, 21, 84,114].

При физиологически протекающей беременности углеводный обмен изменяется в соответствии с большими потребностями плода в энергоматериале в основном в глюкозе. На ранних сроках происходит усиление утилизации глюкозы и увеличением жировой ткани в организме матери. Нормальная беременность характеризуется понижением толерантности к глюкозе, снижением чувствительности к инсулину, усиленным распадом инсулина, увеличением свободных жирных кислот [21,22,27,85].

Развивающийся плод постоянно получает от матери питательные вещества, прежде всего, глюкозу - основной источник энергии. Инсулин через плаценту не проходит [5,81,81,117].

Инсулин - гормон пептидной природы, образуется в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, оказывает многогранное влияние на обмен практически во всех тканях. Основное действие инсулина заключается в снижении концентрации глюкозы в крови. Это единственный гормон, который помогает глюкозе проникнуть внутрь клетки, но в клетки некоторых органов глюкоза проникает без инсулина (центральная и периферическая нервная системы, сердце, почки, хрусталик глаза). Кроме того, без помощи инсулина глюкоза проникает через плаценту к плоду. Инсулин также способствует

отложению гликогена, подавляет распад белков, жиров и образование кетоновых тел в печени [37,45,73,74].

У здорового человека в кровь постоянно поступает необходимое количество инсулина: при повышении уровня сахара в крови после еды поджелудочная железа усиливает выработку инсулина, а при снижении во время голодания - уменьшает. Если инсулина недостаточно, то глюкоза в клетки не попадает, накапливается в крови и выводится из организма почками. Клетки не получают энергии и "голодают"[45,53,76].

Основные гормонально-метаболические метаморфозы при беременности связаны с формированием нового эндокринного органа – плаценты. Изменения углеводного обмена, связанные с влиянием плацентарных стероидных гормонов (плацентарного лактогена, эстрогенов, прогестерона и кортикостероидов), повышением образования кортизола корой надпочечников, ускоренным разрушением инсулина почками и активацией инсулиназы в плаценте, приводят во время беременности к состоянию физиологической инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией [1,43,77] (рисунок 2).

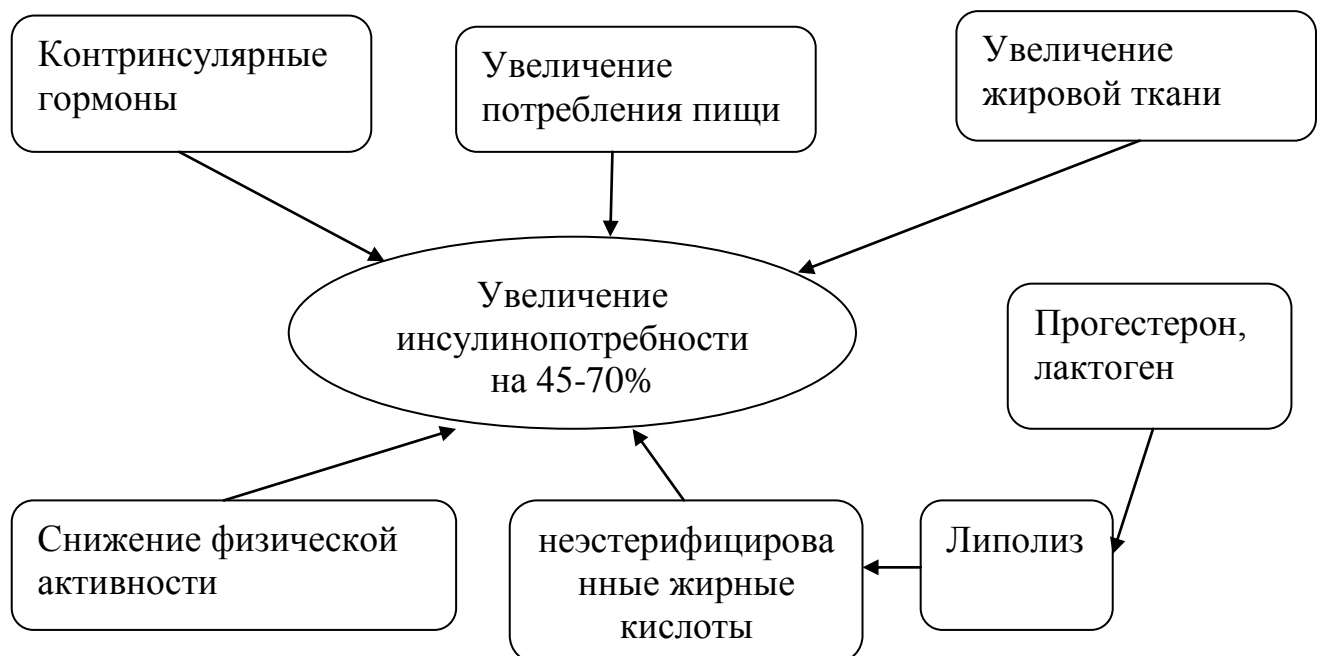


Рисунок 2 - Увеличение потребности в инсулине при беременности [110]

Беременность представляет собой физиологический стрессовый тест для клеток поджелудочной железы, являясь для организма «диабетогенным фактором».

Одним из гормонов, оказывающих значимое контринсулярное влияние, является плацентарный лактоген. Установлено, что его концентрация увеличивается в 30 раз на протяжении всей беременности [66,67]. Плацентарный лактоген стимулирует высвобождение инсулина из поджелудочной железы, а также опосредует периферическую инсулинорезистентность, оказывает выраженное липолитическое действие, что обуславливает увеличение концентрации свободных жирных кислот, которые способствуют снижению чувствительности периферических органов-мишеней к действию инсулина [64,89].

Другим важным гормоном, участвующим в развитии инсулинорезистентности при беременности, является плацентарный гормон роста. Его концентрация увеличивается в 6-8 раз за время беременности и замещает циркулирующий материнский гормон роста примерно в 20 недель гестации. Выявлено, что нарушения рецепции инсулина обусловлено изменением механизма фосфоинозитид-3 киназного пути передачи сигнала данного гормона [93].

Еще одним значимым контринсулярным гормоном является кортизол. Продукция данного гормона при беременности увеличивается в 2,5 раза. Установлено, что механизм инсулинорезистентности, обусловленный глюкокортикоидами, происходит в скелетных мышцах при помощи пострецепторных механизмов рецепции инсулина [98,104,103].

Снижение чувствительности к инсулину во время беременности объясняется различными причинами: снижением кровотока, уменьшением трансэндотелиального транспорта инсулина между капиллярами, пострецепторными нарушениями, влиянием плаценты. Как показали многочисленные исследования, у всех беременных в незначительной степени

снижена толерантность к глюкозе и только у некоторых из них развивается ГСД [25, 33, 51, 109].

Во время нормально протекающей беременности наблюдаются два основных механизма в изменении гомеостаза глюкозы. Первое — это непрерывная передача глюкозы к оплодотворенному яйцу, т.е. к плоду через плаценту. Трансплацентарный перенос глюкозы осуществляется однонаправленными белками переносчиками - ГЛЮТ, главным образом ГЛЮТ 1 и ГЛЮТ 3. Из-за утилизации глюкозы плодом и плацентой, для матери беременность можно охарактеризовать как состояние "ускоренного голодания" (в данный период уровень глюкозы снижается быстрее, чем у небеременных женщин, в то время как липолиз и кетогенез активизированы) [21,62,78].

Второй механизм — это отмечаемое со II триместра беременности снижение чувствительности тканей к инсулину, или инсулинорезистентность. При этом инсулинорезистентность во время беременности отражается на метаболизме, как глюкозы, так и липидов. В метаболизме глюкозы отмечается резистентность к стимулирующему влиянию инсулина на утилизацию глюкозы скелетной мускулатурой и жировой тканью, а также к подавляющему влиянию инсулина на продукцию эндогенной глюкозы печенью [61,94].

Во второй половине беременности потребность плода в питательных веществах, при еще более быстрых темпах его роста, продолжает оставаться важным фактором, определяющим метаболический статус матери. Однако в эти сроки начинает проявляться контринсулиновый эффект беременности, который, в первую очередь, связан с активизацией синтеза плацентарного лактогена (ПЛ), являющегося периферическим антагонистом действия инсулина. К другим факторам, способствующим развитию инсулинорезистентности во II и III триместрах беременности, относятся ускоренное разрушение инсулина почками, активация инсулиназы плаценты и повышение уровня циркулирующих стероидов. Кроме того, ПЛ обладает липолитической активностью, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих в крови свободных жирных кислот, которые также снижают чувствительность клеток к инсулину [43].

Благодаря липолитическому действию гормонов в организме матери нарастает уровень свободных жирных кислот, которые используются для удовлетворения энергетических затрат матери, тем самым сохраняя глюкозу для питания плода. По своему характеру указанные изменения углеводного обмена расцениваются как сходные с изменениями при сахарном диабете, поэтому беременность расценивается как диабетогенный фактор [23,42,53].

1.3. Особенности течения беременности и перинатальных исходов при гестационном сахарном диабете

Частота осложнений беременности при ГСД достигает почти 80%. Угроза прерывания беременности и преждевременных родов встречается у 30–50% женщин [10,11,57].

Фетоплацентарная недостаточность на фоне ГСД выявляется в 50–76,4% случаев и характеризуется выраженной ишемией плацентарной ткани на фоне незначительных изменений ее метаболизма. Поражение сосудов плаценты приводит к повышению сосудистого сопротивления в ней и снижению скорости обменных процессов между организмами матери и плода [19,20].

Частота развития осложнений беременности и заболеваемость новорожденных при ГСД достигают почти 80%. Угроза прерывания беременности и преждевременных родов встречается у 30—50% пациенток, причем установлена четкая связь между невынашиванием беременности и материнской гипергликемией [13, 38,52].

Нарушение углеводного обмена у беременных приводит к срыву компенсаторно-приспособительных реакций в биологической системе «мать-плацента-плод». В возникновении осложнений беременности основную роль играют нарушения микроциркуляции вследствие спазма периферических сосудов, развивается гипоксия, локальное повреждение эндотелия сосудов, ведущее к нарушению гемостаза с развитием хронического ДВС-синдрома. В результате недостаточного уровня инсулина в крови происходит повышение активности свертывания крови, что приводит к тромботическим осложнениям, развитию и

усугублению фетоплацентарной недостаточности и прерыванию беременности [33,34,53].

Инсулиновая недостаточность нарушает все виды обмена и возникающая при этом гиперлипидемия приводит к активации перекисного окисления липидов и фосфолипазы, что приводит к накоплению токсичных свободных радикалов и выраженным структурно функциональным изменениям клеточных мембран. Все это усугубляет гипоксию и микроциркуляторные нарушения [45,53].

При ГСД в результате повышенного уровня гликемии, гиперинсулинемии, окислительного стресса, перекисного окисления липидов, происходит повреждение цитоплазматических мембран эндотелиальных клеток [94]. При этом запускается механизм активации клеточных и плазменных факторов свертывания системы гемостаза, что приводит к нарушению реологических свойств крови с развитием синдрома гиперкоагуляции.

Особое место в патологии эндотелиальных клеток при ГСД занимает неферментативное гликозирование белковых макромолекул. Данные продукты стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов и вызывают усиление экспрессии адгезивных молекул (sICAM-1) и повышение концентрации вазопрессорных пептидов (эндотелин-1) [49,95, 96, 97].

Кроме этого, гиперинсулинемия при ГСД является важным фактором повышения секреции и концентрации ET-1 и sICAM-1 [48,98, 99, 100], что приводит к генерализованному сосудистому спазму, гипоксии тканей и дальнейшему развитию эндотелиальной дисфункции, который является ключевым фактором в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности.

Угроза прерывания беременности и преждевременных родов, у пациенток с ГСД, встречается у 30–50% , причем достоверно установлена связь между частотой случаев невынашивания беременности и отсутствием должной компенсации по углеводному обмену [10, 46,54].

В результате полиурии плода, нарушения у плода глотательных движений связанной с хронической гипоксией, а так-же реакции его водной оболочки на

повышенное содержание глюкозы в околоплодных водах, на фоне гипергликемии матери, у 20–60% беременных с ГСД развивается многоводие [10, 13, 19].

Течение беременности при ГСД осложняется развитием преэклампсии в 25%-65% случаев[10;11], а тяжелые его формы, по мнению иностранных авторов, отмечаются в 2,9-3,7% наблюдений [34,40].

Одним из наиболее актуальных вопросов современной акушерской диabetологии является вопрос о выборе оптимального срока и метода родоразрешения. С одной стороны, пролонгирование беременности приводит к увеличению риска антенатальной гибели плода в результате нарастания плацентарной недостаточности, с другой стороны, преждевременное родоразрешение приводит к рождению функционально незрелого потомства, неспособного адаптироваться к условиям внешней среды. О снижении качественных характеристик рождаемых детей свидетельствует рост числа новорожденных с внутриутробной гипоксией, внутриутробными инфекциями, пороками развития, недостаточностью питания, замедлением роста в 2,5 раза и более [47;48,55].

Роды могут осложниться преждевременным отхождением вод, первичной и вторичной слабостью родовой деятельности, нарастающей гипоксии плода, а так же нарушение выведения плечевого пояса в результате крупных размеров плода. Уровень глюкозы крови влияет на продолжительность родов, частоту слабости родовой деятельности и асфиксии новорожденного[44].

Частота кесарева сечения у беременных с ГСД достигает 28,8–46,6%, основными его показаниями являются крупные размеры плода, клинически узкий таз, слабость родовой деятельности и острая гипоксия плода [45,54].

По данным P. Verle и соавт. [42,48] дистоция плечиков при массе плода 4000 г возникает в 6,3% случаев, а при массе 4000–5000 г в 25%. S. Anoon и соавт. [49] отметили, что при прохождении через естественные родовые пути плода массой более 5000 г родовой травматизм встречается в 59,5% случаев. Oral E. и соавт. показали, что перелом ключицы у крупных новорожденных до 19%, паралич Эрба до 7,8%, тяжелая асфиксия – 5,3 % [41,42]. Нарушение мозгового

кровообращения травматического генеза имеет место у 20–70 % новорожденных [7,41,44]. Минимальная мозговая дисфункция диагностируется в последующем у 1/3–1/4 детей, функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы – у каждого второго. Смертность новорожденных массой тела 4000 г и более в 1,5–3 раза выше, чем детей со средними показателями массы тела [47].

При многочисленных исследованиях групп пациенток в послеродовом периоде, у которых независимо от паритета и этнической принадлежности, были установлены критерии ГСД при беременности, доказано, что наличие ГСД сопровождается более чем семикратным увеличением риска развития в последующем СД типа 2 в сравнении с пациентками, имеющими во время беременности нормальный уровень гликемии [72].

Некоторые исследователи исходят из предпосылки об активации инсулином соматотропного гормона гипофиза, стимулирующего анаболическую фазу азотистого обмена и значительно увеличивающего синтез белка [38,53]. У этих детей высока вероятность развития гиперинсулинизма и постнатальной гипогликемии, полицитемии и гипербилирубинемии, а также респираторного дистресс-синдрома и неврологических нарушений. Показатели перинатальной смертности новорожденных с массой тела 4 кг и более в 1,5-3 раза выше, чем при рождении детей с нормальными весовыми параметрами [5,35,36].

До 9-12 недели беременности у эмбриона отсутствует собственный инсулин. В этот период гипергликемия матери приводит к повышенному риску формирования врожденных пороков развития. Особенно высокий процент составляют врожденные пороки сердца - 7-9 %, значительно превышая общепопуляционное [53,40].

Гипергликемия матери в II и III триместрах беременности приводит к нарушению не только к морфо-функционального развития сердца и сосудистой системы большого и малого круга кровообращения, но и к изменению центральных механизмов регуляции сердечно-сосудистой деятельности плода и новорожденного. Клинические нарушения сердечно-сосудистой системы выражаются в тахикардии и аритмии плода, увеличении размеров сердца,

уменьшение размеров полостей желудочков, выраженной гипертрофии межжелудочковой перегородки, ареактивном или парадоксальном нестрессовом тесте [44,47,48].

К плоду из организма матери беспрепятственно проходит глюкоза, что способствует гиперплазии островков β -клеток поджелудочной железы плода и гиперинсулинемии, и, как следствие, макросомии и органомегалии у плода, гипогликемии у новорожденного [37]. Еще в 1977 г. в работах М. Сегельман было показано, что плод матери, имеющей нарушение углеводного обмена при беременности, даже в условиях незначительной гипергликемии всегда находится под угрозой развития диабетической фетопатии (ДФ). Наиболее типичные признаки ДФ – макросомия, гиперемия кожных покровов, пастозность мягких тканей, лунообразное лицо, короткая шея, относительно короткие конечности, гипертрихоз, органомегалия, незрелость, новорожденные хуже адаптируются в неонатальном периоде [59] ДФ при ГСД наблюдается в 30–60% случаев [15,37,64], а частота макросомии (масса тела новорожденного >90-го перцентиля) –5,3-38% [44,48].

Дети у женщин с ГСД рождаются крупными за счет жировой ткани. De H. Valk и соавт[50,51] выявили, что уже с 5-летнего возраста дети от матерей с ГСД имели более высокий ИМТ, чем обычные дети, у 39,5% таких детей в дошкольном периоде и у 60% в начальной школе были проблемы с речью, а у 9,3% с физической активностью. Избыточная масса тела детей при рождении в дальнейшем приводит к развитию подросткового ожирения и артериальной гипертензии, а позже к СД 2 типа [62,63].

Причинами повышенной заболеваемости плода являются: макросомия, гипогликемия, врожденные пороки сердца, синдром дыхательной недостаточности, тяжелая степень гипербилирубинемии, гипокальциемия, полицитемия, гипوماгнемия. Важнейшей причиной младенческой смертности являются синдром дыхательных расстройств в результате внутриутробного ингибирования при гиперинсулинемии легочного сурфактанта [47,48].

1.4. Современные критерии диагностики гестационного сахарного диабета

Проявления гестационного диабета обычно носят скрытый характер и могут быть выявлены лишь при проведении целенаправленного скрининга в группах риска. При оптимизации диагностики и тактики ведения беременных с ГСД можно достичь снижения врожденных пороков развития плода, нарушения адаптации новорожденного, нарушения родовой деятельности, частоты преждевременных родов и абдоминального родоразрешения, послеродовых осложнений и как следствие улучшение перинатальных исходов. Во многих развитых странах проводится активный скрининг на выявление ГСД [14,15,16].

В ноябре 1999 г. был опубликован научный доклад Комитета экспертов ВОЗ, предложивший называть ГСД все состояния нарушения углеводного обмена, которые в предыдущих классификациях были представлены как нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) при беременности. Были приняты рекомендации для диагностики ГСД, действовавшие в нашей стране до 2012 г. [13], согласно которым, для диагностики ГСД рекомендуется проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы в группах высокого и среднего риска. Критерии выявления ГСД: уровень глюкозы плазме крови натощак ≥ 7.0 ммоль/л или через два часа после 75 г глюкозы ≥ 7.8 ммоль/л.

Отсутствие унифицированного международного подхода при диагностике ГСД, является одной из основных проблем. Некоторые авторы объясняют связь неблагоприятных исходов беременности при ГСД не с явлениями гипергликемии, а с ожирением, возрастом матери и другими причинами [106], другие доказывают, что критерии, используемые в настоящее время для диагностики ГСД, применяемые до 2012 г. являются завышенными, и гипергликемии меньшей степени может повысить риск неблагоприятных перинатальных исходов [104]. Многие считали, что необходимы дополнительные данные для определения связи перинатальной заболеваемости с конкретными уровнями гликемии [131]. Актуальны вопросы об эффективности лечения ГСД и об экономической оправданности проведения масштабного скрининга диабета у беременных [132].

С целью унифицирования критериев диагностики ГСД, национальные институты здравоохранения и другие организации оказали помощь в проведении крупномасштабного многонационального эпидемиологического исследование связи гликемии и исходов беременности (HAPO Study) [133]. Основная задача исследования состояла в выявлении связи между уровнями гликемии и основными неблагоприятными перинатальными исходами. Исследователи пришли к выводу, что необходимо установить международные стандарты диагностических критериев ГСД. Для достижения этой цели в июне 2008 года в городе Пасадена (Калифорния), проведена глобальная конференция под эгидой Международной исследовательской комиссии ассоциации диабета и беременности (IADPSG).

Исследование HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – Гипергликемии и Неблагоприятных Исходов Беременности), которое проводилось в 2000–2006 гг. и включило более 23 тыс. беременных женщин, показало, что критерии которые используются для диагностики ГСД требуют пересмотра.

Была изучена ассоциация ожирения новорожденных (фетопатия) с уровнем материнской гликемии и концентрацией в сыворотке С-пептида. При исследовании выдвинули гипотезу, связывающую уровень материнской гликемии, гиперинсулинемию плода и неонатальное ожирение (сумма складок кожи > 90 перцентиля или процентов жира > 90-го перцентиля). Были оценены наличие факторов, в том числе материнского возраста, паритета, ИМТ, среднее артериальное давление, рост, гестационный срок на момент проведения теста, и пол ребенка. Все беременные женщины прошли стандартный 75-г оральный глюкозо-толерантный тест между 24 и 32 недель беременности.

Доказано, что неблагоприятные исходы беременности прямо пропорционально возрастали, начиная со значительно более низкого уровня гликемии, чем был принятый рекомендациями ВОЗ, как критерии диагностики ГСД. На основании исследования HAPO Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности (IADPSG - International Association of Diabetes

and Pregnancy Study Groups) в 2008 г. в г. Пасадене (США) были предложены для обсуждения новые критерии диагностики ГСД [38,71].

Британским национальным институтом здравоохранения и клинического совершенства был сделан очень важный вывод: "скрининг, диагностика и лечение ГСД являются экономически выгодными" [55].

Эксперты Российской ассоциации эндокринологов и эксперты Российской ассоциации акушеров-гинекологов в результате многократных обсуждений данного вопроса пришли к выводу о необходимости принятия новых критериев диагностики ГСД и других нарушений углеводного обмена во время беременности. Это мнение базируется на анализе результатов крупнейшего многонационального исследования НАРО. На основании согласованного мнения был создан проект Российского консенсуса по диагностике и лечению ГСД, который был опубликован в журнале «Сахарный диабет» (2012; 2: 2–6) и был вынесен на широкое обсуждение.

31.05.2012 г. в рамках VI Всероссийского конгресса эндокринологов «Современные технологии в эндокринологии» состоялось секционное заседание «Беременность и эндокринные заболевания», на котором был рассмотрен и обсужден проект Консенсуса.

28.09.2012 г. в рамках XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя» состоялся круглый стол «Гестационный сахарный диабет. Альянс акушеров и эндокринологов», на котором были рассмотрены дополнения и замечания к проекту, поступившие в ходе обсуждения.

15.10.2012 г. прошло очередное заседание экспертной рабочей группы. Рабочая группа после обсуждения пришла к необходимости отказаться от проведения глюкозотолерантного теста (ПГТТ) у беременных высокой группы риска (до 24 нед беременности).

Основанием для этого послужили следующие соображения:

1. Принятие критериев, рекомендованных IADPSG, исключает понятие «стратификации» беременных по группам риска;

2. Доказательная база для «отрезных» точек ПГТТ с 75 г глюкозы в НАРО-study была получена только для сроков беременности 24–32 недели.

Эксперты Российской ассоциации эндокринологов и эксперты Российского общества акушеров-гинекологов в результате многократных обсуждений данного вопроса пришли к выводу о необходимости принятия новых критериев диагностики ГСД и других нарушений углеводного обмена во время беременности в Российской Федерации. На основании согласованного мнения был создан Российский Национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», на базе которого в декабре 2013 г. приняты клинические рекомендации (протокол лечения), по определению которого ГСД - это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД [24].

Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД:

- Глюкоза венозной плазмы натощак $\geq 5,1$, но $< 7,0$ ммоль/л – анализ проводят для установления диагноза ГСД на любом сроке беременности. Для диагностики ГСД достаточно одного значения уровня глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,1$, но $< 7,0$ ммоль/л.

- Пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы, при этом для диагностики ГСД достаточно, чтобы хотя бы одно значение из трех было бы равно или выше порогового:

- 1) натощак $\geq 5,1$ ммоль/л,
- 2) через 1 час $\geq 10,0$ ммоль/л,
- 3) через 2 часа $\geq 8,5$ ммоль/л.

При получении аномальных значений гликемии натощак - нагрузка глюкозой не проводится; при получении аномальных значений во второй точке - третье измерение не требуется.

Если глюкоза венозной плазмы натощак $< 5,1$ ммоль/л и через 1 час после 75 г глюкозы $< 10,0$ ммоль/л, а через 2 часа $\geq 7,8$ ммоль/л, но $< 8,5$ ммоль/л, что

соответствует нарушенной толерантности к глюкозе у небеременных [11, 49], то для беременных это будет вариантом нормы [8].

Сравнение критериев диагностики ГСД по критериям ВОЗ 1999 г. и принятым Российским консенсусом представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Сравнение отправных точек в диагностике гестационного сахарного диабета

Гликемия венозной плазмы, ммоль/л	ВОЗ, 1999 г.	Российский национальный консенсус, 2012 г.
Натощак	$\geq 7,0$ (на любом сроке беременности)	$\geq 5,1$, но $< 7,0$ (на любом сроке беременности)
через 1 час после 75 г глюкозы	-	$\geq 10,0$ (только для 24 – 32 недель беременности)
через 2 час после 75 г глюкозы	$\geq 7,8$ (на любом сроке беременности)	$\geq 8,5$, но $< 11,1$ (только для 24 – 32 недель беременности)

«Манифестный» сахарный диабет – сахарный диабет, впервые выявленный во время беременности.

Критерии «манифестного» сахарного диабета:

- Глюкоза венозной плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л.
- Гликированный гемоглобин (HbA1c) $\geq 6,5\%$.
- Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии (жажда, полиурия и др.) $\geq 11,1$ ммоль/л.

Если аномальные значения были получены впервые и нет симптомов гипергликемии, то предварительный диагноз «манифестного» сахарного диабета во время беременности должен быть подтвержден повторным анализом уровня глюкозы венозной плазмы натощак или HbA1c.

При наличии симптомов гипергликемии для установления диагноза СД достаточно одного определения в диабетическом диапазоне (гликемии или HbA1c).

Исследование HbA1c – должно проводиться только с использованием метода определения, сертифицированного в соответствии с National

Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референтными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study).

Предложенный алгоритм обследования беременных при постановке на учет в сроке до 24 недель гестации представлен на рисунке 3.

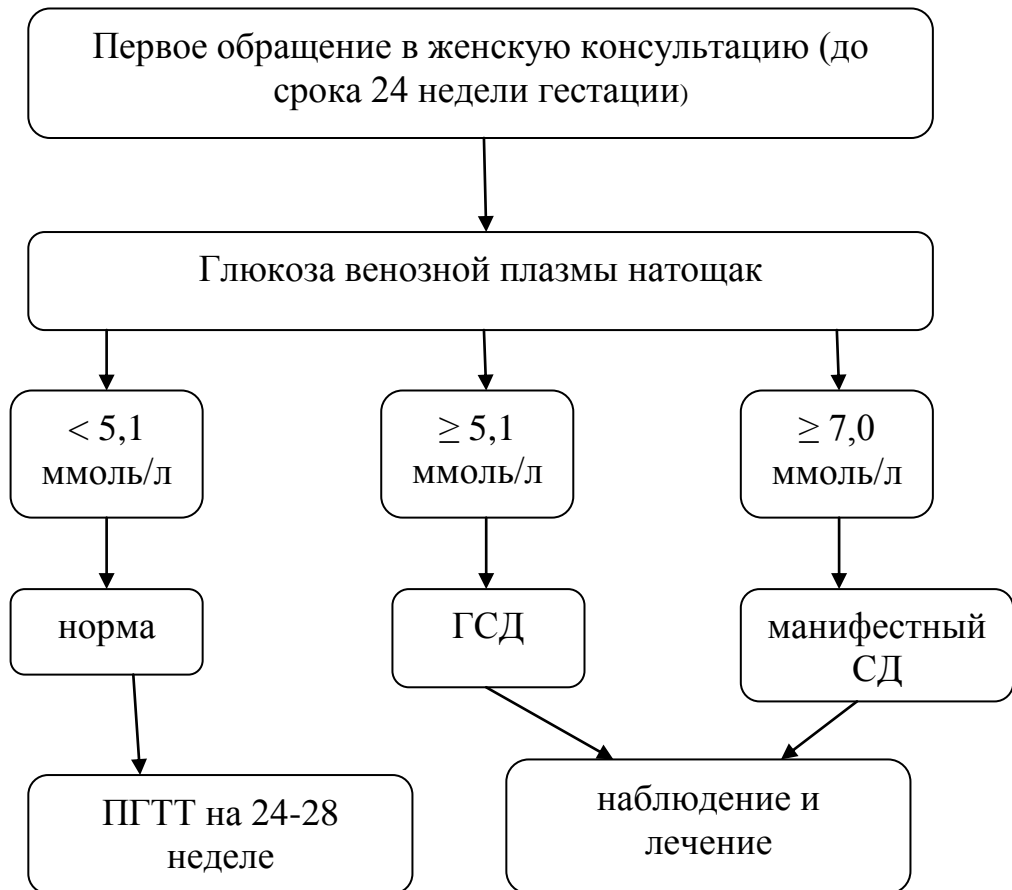


Рисунок 3 - Алгоритм диагностики нарушений углеводного обмена в первом триместре беременности

Таким образом, можно сделать вывод, что, несмотря на активную работу за последние десятилетия в направлении подхода к диагностике и лечению такого осложнения беременности как гестационный сахарный диабет, данная проблема остается до конца не изученной и весьма актуальной. В современном мире с тотальной гиподинамией, стрессом и нерациональным питанием ГСД является эпидемией 21 века.

Выбор рационального алгоритма обследования, диагностики и выработка оптимальной тактики по ведению беременности, сроку и способу родоразрешения пациенток с данным осложнением гестации позволит снизить риск возникновения осложненного течения беременности (угроза прерывания беременности, регрессирующая беременность, преэклампсия, ХФПН), улучшить перинатальные исходы, снизить удельный вес детей с макросомией и тяжелыми формами диабетической фетопатии, и, как следствие, привести к снижению количества оперативных родоразрешений и родового травматизма у новорожденных.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена в 2011-2015 г. в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава Российской Федерации (ФГБУ НИИ ОММ), г. Екатеринбург (директор – профессор, д.м.н. Башмакова Н.В.) в отделении антенатальной охраны плода.

В соответствии с поставленными задачами в структуре работы выделены следующие этапы.

I этап. Проведено популяционное исследование беременных для изучения распространенности ГСД и наиболее значимых факторов риска развития данной патологии. В рамках этого исследования у всех 700 беременных, из 823 вставших на учет в одну из женских консультаций крупного района г. Екатеринбурга в 2011 году, был проведен сплошной скрининг на выявление нарушений углеводного обмена. При этом 123 беременные не вошли в обследование в связи с имеющимся прегестационным сахарным диабетом или отказом от участия в программе. Для этого при первой явке в женскую консультацию, начиная с I триместра, независимо от наличия факторов риска ГСД, всем беременным проводили двухчасовой пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ) с 75г безводной глюкозы. При отрицательных результатах теста, его повторяли в сроке 24-32 недели. ПГТТ не назначали при уровне гликемии в венозной плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или при случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л. ПГТТ не проводили на фоне приема препаратов, повышающих уровень гликемии, и при наличии острого заболевания. Диагноз ГСД был верифицирован в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1999 года: уровень гликемии натощак $\geq 7,0$ ммоль/л дважды или через 2 часа после ПГТТ с 75 г глюкозы $\geq 7,8$ ммоль/л. (рисунок 4). При проведении обследования диагноз ГСД был установлен 45 беременным из 700 обследованных пациенток (6.4%).

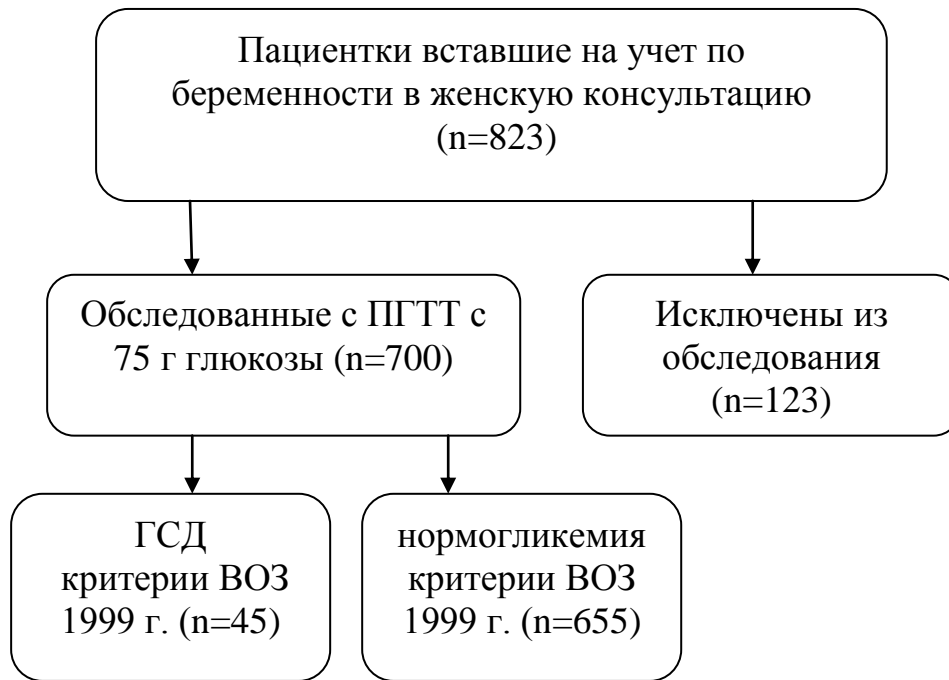


Рисунок 4 - Дизайн I этапа

II этап. Сравнительное проспективное когортное исследование двух групп беременных для выявления наиболее значимых факторов риска ГСД, анализа течения беременности, срока и способа родоразрешения, зависимости перинатальных исходов от срока диагностики ГСД по критериям ВОЗ (1999 г.), клинической и экономической эффективности раннего скрининга ГСД (рисунок 5).

1 группа беременных с преимущественно ранней диагностикой ГСД (n=45), выявленным при проведении активного скрининга с применением ПГТТ с 75 г глюкозы в женской консультации ФГБУ НИИ ОММ.

Критерии включения: пациентки, у которых ГСД был выявлен при сплошном скрининге 700 беременных, вставших на учет в одной женской консультации г. Екатеринбурга. Диагноз ГСД был поставлен по критериям ВОЗ (1999 г.).

Критерии исключения: прегестационный сахарный диабет.

2 группа - беременные с преимущественно поздней диагностикой ГСД (n=98), выявленным по месту жительства согласно критериям ВОЗ 1999 г.

Критерии включения: сплошная выборка пациенток с ГСД, наблюдавшихся и родоразрешенных в ФГБУ НИИ ОММ в соответствии с приказом о маршрутизации беременных Свердловского областного министерства здравоохранения. Диагноз ГСД был поставлен по критериям ВОЗ 1999 г.

Критерии исключения: прегестационный сахарный диабет.

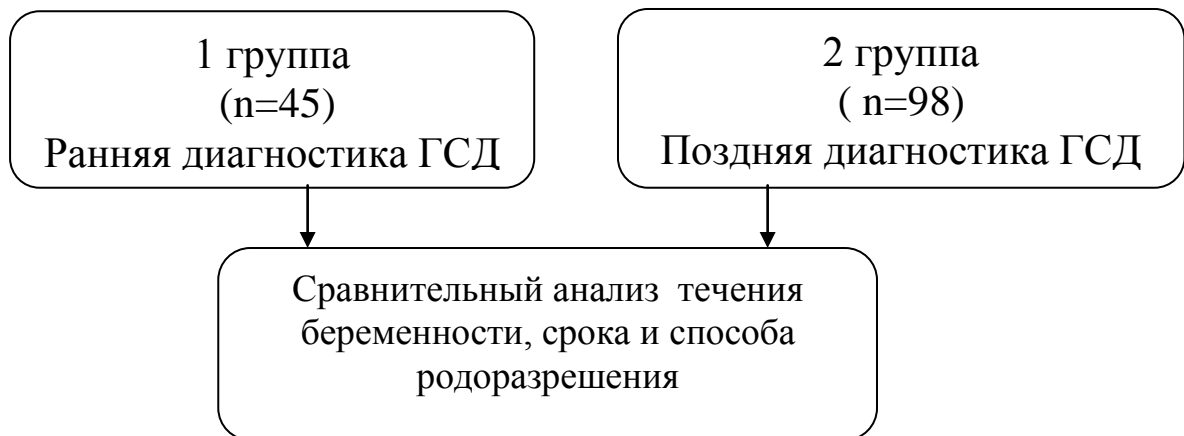


Рисунок 5 - Дизайн II этапа

III этап. Проспективное сравнительное когортное исследование двух групп беременных для анализа течения беременности и перинатальных исходов в зависимости от применяемых критериев диагностики ГСД (рисунок 6).

1 группа - беременные с преимущественно ранней диагностикой ГСД (n=45), выявленным при проведении активного скрининга с применением ПГТТ с 75 г глюкозы в женской консультации ФГБУ НИИ ОММ.

Критерии включения: пациентки, у которых ГСД был выявлен при сплошном скрининге 700 беременных, вставших на учет в одной женской консультации г. Екатеринбурга в 2011 году. Диагноз ГСД был поставлен по критериям ВОЗ 1999 г.

Критерии исключения: прегестационный сахарный диабет.

2 группа - беременные с ГСД (n=85), выявленным по критериям Российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» 2012 г.

Критерии включения: сплошная выборка пациенток с ГСД, наблюдавшихся и родоразрешенных в ФГБУ НИИ ОММ в 2014 г. в соответствии с приказом о маршрутизации беременных Свердловского областного Министерства здравоохранения. Диагноз ГСД был поставлен по критериям Российского консенсуса [95].

Критерии исключения: прегестационный и манифестный сахарный диабет.

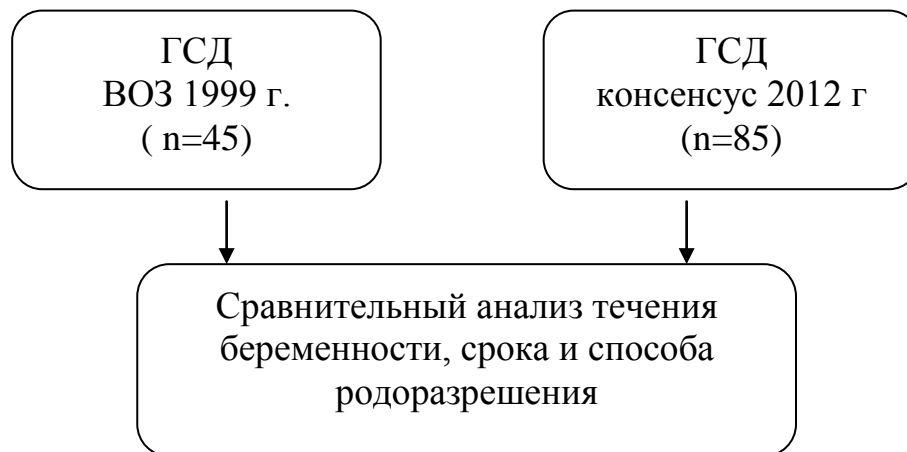


Рисунок 6 - Дизайн III этапа

2.2. Методы исследования

Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами объемов обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическими исследованиями.

2.2.1. Клинические методы обследования

Клиническое обследование беременных включало анкетирование сплошным методом по специально разработанной анкете, содержащей факторы риска, предложенные ВОЗ 1999 г. (Таблица 4).

Таблица 4 - Анкета для выявления степени риска развития гестационного сахарного диабета на поликлиническом этапе

АНКЕТА		
Ф.И.О _____	№ обм.карты _____	срок бер-ти _____
Вопрос	Да	Нет
избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25 кг/м ²)		
наличие родственников с сахарным диабетом 1й линии родства		
нарушение толерантности к глюкозе в анамнезе		
гестационный сахарный диабет в анамнезе		
глюкозурия при данной или предыдущей беременности		
многоводие и/или крупный плод в анамнезе		
привычное невынашивание (2 и более самопроизвольного выкидыша в анамнезе)		
патологическая прибавка веса при данной беременности		
возраст > 30 лет		
мертворождения в анамнезе		
уровень сахара крови натощак > 4.8 ммоль/л		
Тяжелая и умеренная преэклампсия в анамнезе		
Хроническая артериальная гипертензия		

за ответ ДА 1 балл
 Группа риска: высокий
 умеренный
 низкий

Проводились консультации акушера-гинеколога, эндокринолога, измерение артериального давления, массы тела, вычисление ИМТ до беременности по формуле: $ИМТ = (\text{масса тела до беременности, кг}) / (\text{рост, м})^2$,

общие клинические анализы крови и мочи. По параметрам ИМТ произведено распределение по группам с дефицитом массы тела (менее $18,5 \text{ кг/м}^2$), нормальными показателями ИМТ ($18,5\text{-}24,9 \text{ кг/м}^2$), избытком массы тела ($25\text{-}29,9 \text{ кг/м}^2$), ожирением 1 ст. ($30\text{-}34,9 \text{ кг/м}^2$), ожирением 2 ст. ($35\text{-}39,9 \text{ кг/м}^2$), ожирением 3 ст. (40 кг/м^2 и более).

2.2.2. Биохимическое исследование крови

Биохимические исследования включали определение концентрации глюкозы венозной плазмы крови на биохимическом автоматическом анализаторе «Sapphire 400» (фирма «Токуо Воeki», Япония) (отделение биохимических методов ФГБУ НИИ ОММ). Забор венозной крови проводился в утренние часы до приема пищи.

При проведении ПГГТ соблюдались следующие правила. Тест назначался утром после, как минимум, трех дней неограниченного питания (более 150 г углеводов в день) и обычной физической активности. Последний прием пищи вечером перед исследованием должен обязательно содержать 30–50 г углеводов. Тест проводился утром натощак после 8–14-часов ночного голодания. Воду в течение этих 8-14 часов можно пить.

За 2 часа и во время проведения теста запрещались курение и интенсивные физические нагрузки. Лекарственные средства, влияющие на и уровень глюкозы крови (поливитамины и препараты железа, содержащие углеводы, глюкокортикоиды, β -адреноблокаторы, β -адреномиметики), по возможности, следует принимать после окончания теста.

Этапы выполнения ПГГТ:

1-й этап. После забора первой пробы плазмы венозной крови натощак уровень глюкозы измерялся немедленно, т.к. при получении результатов, указывающих на манифестный (впервые выявленный) СД или ГСД, дальнейшая нагрузка глюкозой не проводилась и тест прекращался.

2-й этап. При продолжении теста пациентка выпивала в течение 5 минут раствор глюкозы, состоящий из 75 г сухой (ангидрита или безводной) глюкозы,

растворенной в 250–300 мл теплой (37–40°C) питьевой негазированной (или дистиллированной) воды. Начало приема раствора глюкозы считается началом теста.

3-й этап. Следующие пробы крови для определения уровня глюкозы венозной плазмы проводили через 1 и 2 часа после нагрузки глюкозой. При получении результатов, указывающих на ГСД после 2-го забора крови, тест прекращался.

ПГТТ не проводился:

- при раннем токсикозе беременных (рвота, тошнота);
- при необходимости соблюдения строгого постельного режима (тест не проводился до момента расширения двигательного режима);
- на фоне острого воспалительного или инфекционного заболевания;
- при обострении хронического панкреатита или наличии демпинг-синдрома (синдром резецированного желудка);
- после 32 недель беременности. Проведение ПГТТ с 75 г глюкозы на более поздних сроках может быть опасным для плода.

Большее значение для измерения глюкозы в плазме имеют преаналитические вариации из-за неправильного забора крови на анализ, обработки и хранения аналитических образцов. Приблизительно на 5-7% или 0,6 ммоль/л в час происходит снижение концентрации глюкозы за счет гликолитических процессов в пробирке. Если анализ гликемии не может быть сделан немедленно, то, чтобы предотвратить влияние гликолиза, образцы крови должны быть собраны в холодные пробирки (лучше вакуумные), содержащие консервант глюкозы (например, фторид натрия 6 мг на мл цельной крови) и антикоагулянт (EDTA или цитрат натрия), и немедленно (в пределах 30 минут) центрифугированы для отделения плазмы. Затем плазма переносится в другую пластиковую пробирку и помещается в холод до проведения анализа. В этой биологической жидкости и производится определение уровня глюкозы.

Следует подчеркнуть, что консерванты глюкозы не полностью предотвращают гликолиз. При комнатной температуре в цельной крови с

фторидом натрия (ингибитор гликолиза) в первый час после забора происходит быстрое падение концентрации глюкозы до 10 %. Центрифугирование крови сразу после забора предотвращает быстрое падение уровня глюкозы.

2.2.3. Методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили на стационарном ультразвуковом сканере «ACUSON Antares premium edition» (фирма «Siemens», Германия) (отделение функциональных и лучевых методов исследования ФГБУ НИИ ОММ). Определяли основные фетометрические параметры: бипариетальный размер головки (БПР), диаметр живота (ДЖ), длина бедра (ДБ), толщина мягких тканей плода, а также локализацию, толщину, стадию структурности плаценты и проводили оценку количества околоплодных вод. Ультразвуковые признаки диабетической фетопатии: крупный плод (размеры диаметра живота ≥ 75 перцентиля), гепато-спленомегалия, кардиомегалия, кардиопатия, двухконтурность головки плода, отек и утолщение подкожно-жирового слоя, утолщения шейной складки, впервые выявленное или нарастающее многоводие при установленном диагнозе ГСД.

Проводилось изучение состояния плодово-маточного и маточно-плацентарного кровотока по нормативам Стрижакова А.Н. Для оценки состояния кровотока используют следующие основные показатели [98]: систолодиастолическое отношение, пульсационный индекс, индекс резистентности. Обнаружение отклонений при доплерометрии позволяет проводить раннюю диагностику осложнений беременности.

Оценка состояния сердечной деятельности плода (кардиотокография) проводилась на аппарате Sonicaid Team Care/Trend. Оценивались: частота базального ритма, наличие акцелераций или эпизода LTV (вариабельность более 10 перцентиля нормативных значений для данного срока беременности), отсутствие децелераций более 20 уд/мин, stv более 5 м/сек, количество шевелений плода более 20 в час, что соответствовало критериям Доуза-Редмана.

2.2.4. Оценка состояния новорожденных

После родоразрешения состояние новорожденных оценивалось по оценочным шкалам. Состояние новорожденных сразу после родов традиционно оценивалось на первой и пятой минуте по шкале Апгар (В. Апгар, 1953)

В первые сутки для комплексной оценки физического развития новорождённого с учётом гестационного возраста проводилась оценка по перцентильным шкалам (таблицы Дементьевой). В 1980 Г. М. Дементьевой и Е. В. Короткой разработаны два типа таблиц: сигмальные — с использованием средних статистических показателей основных параметров в зависимости от гестационного возраста и перцентильные — построенные с учётом частоты распределения показателей. Согласно статистическим данным, показатели в пределах $M \pm 2\sigma$ или P10 — P90 считаются нормальными для данного гестационного возраста, а показатели, отличающиеся в среднем от M на 2σ и более или выше P90 и ниже P10 — резко отличающимися от нормы [23].

2.2.5. Статистический анализ

Статистический анализ фактического материала был выполнен с применением статистических программ Statistica 7.0, Biostat 3.03, Statgraphics 2.1. Проверку на нормальность распределения количественных показателей в группах проводили по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для сравнения двух независимых выборок использовали критерий Стьюдента (t). При отсутствии нормального распределения применяли непараметрические статистические методы. Для сравнения двух независимых выборок по выраженности количественных признаков применяли критерии Манна-Уитни (T). Для сравнения двух связанных выборок применяли критерий Уилкоксона (W). Для оценки значимости различий между качественными признаками были использованы критерий хи-квадрат (χ^2) и критерий Мак-Нимара. Для изучения зависимости между признаками использовали коэффициенты корреляции Пирсона (r) и Спирмена (r_s). Для оценки относительного риска развития патологии использовали отношение шансов (OR)

с 95% доверительным интервалом (CI 95%); при $OR = 1$ считали, что риск отсутствует, при $OR > 1$ – имеется повышенный риск, а при $OR < 1$ – пониженный риск. Для создания моделей диагностики и прогноза был применен дискриминантный анализ. Данные в тексте и таблицах для выборок с нормальным распределением представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение; для выборок с распределением, отличающихся от нормального, в виде $Me [25; 75]$, где Me – медиана, цифры в скобках – 25-й и 75-й процентиля. Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез равен 0,05 с учетом множественных сравнений [13,16,39].

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА, ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ВЫЯВЛЕНИЯ И КРИТЕРИЕВ ДИАГНОСТИКИ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ

3.1. Результаты популяционного исследования беременных по критериям ВОЗ 1999 г.

Для выполнения данной задачи было проведено популяционное исследование 700 беременных с применением двухчасового перорального глюкозо-толерантного теста (ПГТТ) с 75г безводной глюкозы, из 823 беременных, взятых на учет в одну из женских консультаций крупного индустриального района г. Екатеринбурга. В связи с наличием прегестационного сахарного диабета или с отказом беременной от участия в программе 123 женщины не вошли в исследование. Количество включенных в программу составило 85,1% (700 из 823) от общего числа беременных, вставших на учет (рисунок 4).

Средний возраст беременных составил $27,7 \pm 5,1$ лет (от 18 до 42 лет). Распределение по возрастным группам: в возрасте младше 24 лет 29,4% (206 из 700), 25-29 лет 37% (261 из 700), 30-35 лет только 21,7% (152 из 700) и беременные старше 35 лет составили 11,6% (81 из 700). Обобщая вышеизложенное, можно констатировать, что в наше исследование вошли пациентки всех периодов репродуктивного возраста.

Средний прегравидарный индекс массы тела (ИМТ) составил $23,16 \pm 4,7$ кг/м² (таблица 7). Дефицит массы тела (ИМТ менее 18,5 кг/м²) имели 10,8% (76 из 700) беременных. Показатели ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² имели большинство обследованных женщин - 62,5% (437 из 700). Избыток массы тела до беременности (ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м²) был выявлен у 16,6% (116 из 700) женщин, ожирение I степени (ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м²) наблюдалось у 7,6% (53 из 700), ожирение II степени (ИМТ от 34,9 до 39,9 кг/м²) - у 2,0% (14 из 700), III степени (ИМТ >40,0 кг/м²) - 0,5% (4 из 700) обследуемых беременных.

Характеристика обследованных женщин представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Характеристика группы обследуемых беременных (n=700)

Показатель	Количество	M±σ, %
Возраст, лет	700	27,7±5,1
ИМТ, кг/м ²	700	23,16±4,7
Акушерский анамнез:		
•замершая беременность	32	4,6
•самопроизвольный выкидыш	89	12,7
•мед. аборт	228	32,6
Паритет:		
•первобеременная	310	44,3
•повторнобеременная	390	310
Факторы риска развития ГСД:		
•крупный плод	22	3,14
•мертворождение, пороки развития	4	0,57
•старше 30 лет	233	33,3
•ожирение (ИМТ≥30,0 кг/м ²)	71	10,7
•наследственность	140	20
Риск развития ГСД по ВОЗ 1999 г.:		
•низкий	211	30,1
•средний	469	67,0
•высокий	20	2,9
Примечания: М - среднее значение показателя, σ - стандартное отклонение, ГСД - гестационный сахарный диабет, ИМТ - индекс массы тела.		

Соматический статус был отягощен заболеваниями мочевыделительной системы у 10,8% (76 из 700), патологией желудочно-кишечного тракта - у 11,8% (83 из 700), хронической артериальной гипертензией - у 7,1% (50 из 700) беременных.

Акушерский анамнез был отягощен самопроизвольным выкидышем у 12,7% беременных (89 из 700), замершей беременностью - 4,6% (32 из 700), медицинским абортом - 32,6% (228 из 700), причем из них 2 и более прерываний имели 36% (83 из 228). Рождение крупного плода в предыдущих родах было у 3,1% (22 из 700).

При обследовании беременных наиболее часто были выявлены следующие факторы риска ГСД по рекомендациям ВОЗ 1999 г.: самопроизвольный выкидыш

- у 12,7% (89 из 700), возраст старше 30 лет - у 33,3% (233 из 700), медицинское прерывание беременности - у 31,4 % (228 из 700), замершая беременность в анамнезе - у 4,6% (32 из 700), рождение крупного новорожденного в предыдущих родах у 3,14% (22 из 700).

Отсутствие факторов риска ГСД было у 30% (210 из 700). Более половины из обследованных женщин имели один или несколько факторов риска: средний риск (1-3 фактора) развития ГСД был у 67,0% (469 из 700), высокий (сочетание 4-х и более факторов) - у 3,0% (21 из 700) женщин.

Уровень гликемии венозной плазмы натощак у обследованных женщин по триместрам представлен на рисунке 7.

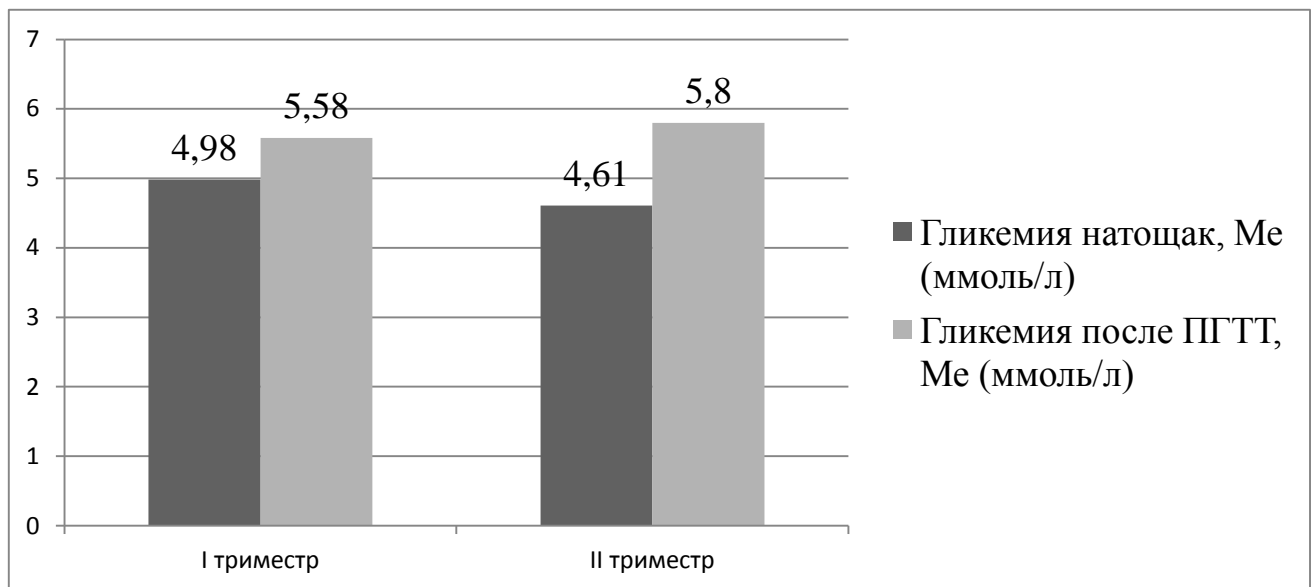


Рисунок 7 - Уровень гликемии натощак и через 2 часа после нагрузки с 75 г. глюкозы по триместрам беременности

В обследуемой группе беременность завершилась родами у 96,6% (676 из 700) пациентки, у 3,4% (24 из 700) беременных произошла замершая беременность. Самостоятельно родоразрешились 77,8% пациенток (526 из 676), по оценке неонатологов срочными были признаны 96,0% (649 из 676) родов. Течение беременности в обследуемой группе осложнилось хронической фетоплацентарной недостаточностью (ХФПН) у 33,0% обследованных беременных (223 из 700), с исходом в ЗВРП у 4,3% (29 из 700) (таблица 8).

Таблица 8 - Течение и исходы беременности в обследуемой группе беременных мегаполиса

Показатель	Количество	%
Замершая беременность	24 из 700	3,4
Самостоятельные роды	526 из 676	77,8
Срочные роды	649 из 676	96,0
ХФПН	223 из 676	33,0
ЗВУР	29 из 676	4,3
Крупный плод	92 из 676	13,6
Преэклампсия	15 из 676	2,2
Примечание: ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность; ЗВУР - задержка внутриутробного развития плода		

В изучаемой популяции частота крупных новорожденных при настоящей беременности составила 13,6% (92 из 676) (таблица 8). Средний возраст пациенток с рождением крупного плода составил $28,66 \pm 0,45$ лет (таблица 9), а в группе с нормальным весом новорожденного он меньше и составил $27,55 \pm 0,21$ лет, что имеет достоверное отличие ($p=0,02$). Это может указывать на то, что с увеличением возраста вероятность рождение крупного плода может увеличиться.

Достоверно чаще рождение крупного новорожденного происходило в группе 30-35 лет (33,7% против 19,9%; $p=0,001$) и значительно реже в группе менее 25 лет (20,6% против 30,8%; $p=0,02$);).

Таблица 9 - Характеристика групп с макросомией и нормальным весом новорожденных в обследуемой группе

Показатель	Рождение крупного плода n=92.	Нормальный вес плода n=584.	P
Средний возраст	$28,66 \pm 0,45$ лет	$27,55 \pm 0,21$ лет	0,02
Средний ИМТ	$24,42 \pm 0,54$ кг/м ²	$22,8 \pm 0,19$ кг/м ²	0,001
Гликемия натощак	$5,04 \pm 0,08$ ммоль/л	$5,02 \pm 0,02$ ммоль/л.	0,38
Гликемия после нагрузки	$5,62 \pm 0,16$ ммоль/л	$5,61 \pm 0,05$ ммоль/л	0,48

Средний прегравидарный ИМТ в группе с крупным новорожденным составил $24,42 \pm 0,54$ кг/м² (таблица 9), в группе с нормальным весом новорожденного он достоверно меньше $22,8 \pm 0,19$ кг/м² ($p=0,001$), при этом оба этих показателя находятся в пределах нормы. Достоверно чаще рождение крупного новорожденного встречалось у беременных имеющих II степень ожирения (20,6% против 30,8%; $p=0,02$).

При анализе уровня гликемии венозной плазмы натощак средняя гликемия в группе с рождением крупного новорожденного составила $5,04 \pm 0,08$ ммоль/л (таблица 9), а в группе с нормальным весом новорожденного она составила $5,02 \pm 0,02$ ммоль/л. Достоверной разницы по уровню гликемии не выявлено $p=0,38$. После проведения ПГТТ гликемия венозной плазмы через 2 часа в группе с макросомией составила $5,62 \pm 0,16$ ммоль/л, в группе с нормальным весом новорожденного - $5,61 \pm 0,05$ ммоль/л, что также не имело достоверного отличия ($p=0,48$).

При проведении сплошного скрининга на выявление ГСД у данной группы беременных по критериям ВОЗ 1999 г. данная патология была диагностирована у 6,4% (45 из 700). Этим пациентам проводилось дальнейшее наблюдение беременности и родоразрешение на базе ФГБУ НИИ ОММ.

Анализируя распределение частоты выявления ГСД по триместрам отмечается преимущественно ранняя диагностика данного осложнения гестации (рисунок 8).

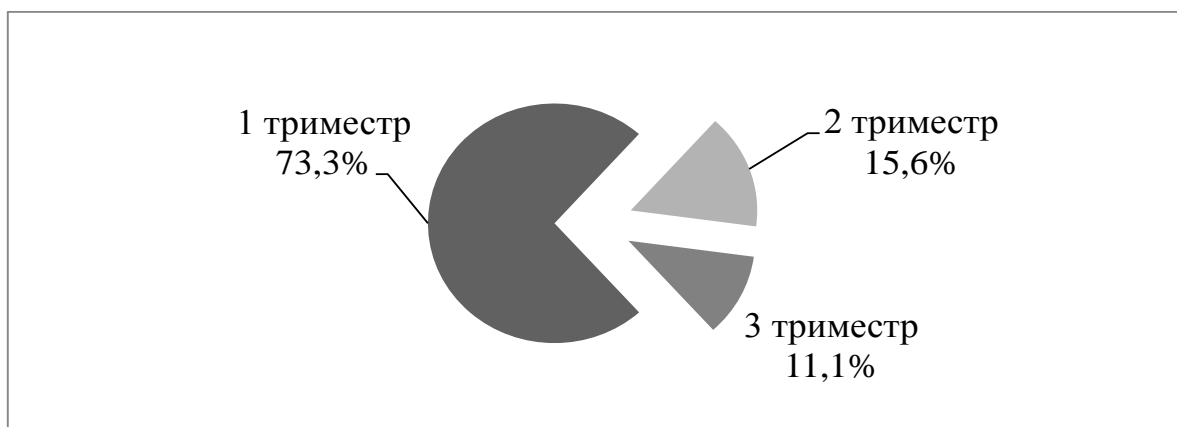


Рисунок 8 - Частота выявления гестационного сахарного диабета по триместрам беременности

У большинства беременных с выявленным ГСД, он был диагностирован у 73,3% пациенток в первом триместре (33/45), у 15,6% (7/45) во втором, и в третьем триместре данное заболевание было верифицировано у 11,1% (5/45), таким образом, в данной группе имело место преимущественно ранняя диагностика ГСД.

Проведено сравнение течения беременности и перинатальных исходов у пациенток с ГСД, выявленным при популяционном исследовании, и женщин без нарушения углеводного обмена по критериям ВОЗ 1999 г., действующим на момент набора материала по данной исследовательской работе (таблица 10).

Таблица 10 - Характеристика групп с выявленным гестационным сахарным диабетом и без нарушения углеводного обмена (ВОЗ 1999 г.)

Показатель	Здоровые (n=655)	ГСД (n=45)	P
Возраст, лет (M±σ)	27,5±5,0	30,7±5,5	<0,001
ИМТ, кг/м ² (M±σ)	22,9±4,4	27,1±7,0	<0,001
Акушерский анамнез:			
• Замершая беременность	29(4,4%)	5(11,1%)	0,02
• Самопроизвольный выкидыш	77(11,7%)	12(26,7%)	0,004
• медицинский аборт	214(32,7%)	14(31,1%)	0,4
Паритет			
• первобеременная	296(45,1%)	14(31,1%)	0,033
• первородящая	296(45,1%)	27(60%)	0,027
Факторы риска развития ГСД			
• Порок развития, мертворождение	2(0,3%)	2(4,4%)	<0,005
• Старше 30 лет	210(32,3%)	23(51,1%)	<0,005
• Наследственность	186(28,4%)	18(40%)	0,05
• крупный плод	18(2,7%)	4(8,9%)	0,01
• ожирение	86(13,1%)	17(37,8%)	<0,001
Примечания: M - среднее значение показателя, σ - стандартное отклонение, ГСД - гестационный сахарный диабет, ИМТ - индекс массы тела, p - критический уровень значимости.			

По нашим данным, беременные с выявленным ГСД были достоверно старше женщин, у которых отсутствовали нарушения углеводного обмена по критериям, действующим на момент проведения исследования ($30,7 \pm 5,5$ лет против $27,5 \pm 5,0$ лет; $p < 0,001$). Средний прегравидарный ИМТ у пациенток с выявленным ГСД был значительно выше, чем у беременных с нормогликемией ($27,1 \text{ кг/м}^2$ против $22,9 \text{ кг/м}^2$; $p < 0,001$) (таблица 10).

При анализе анамнестических данных у беременных с выявленным нарушением углеводного обмена при проведении проспективного исследования выявлено, что в данной группе достоверно чаще встречались беременные в возрасте старше 30 лет (51% против 32%; $p < 0,005$), с ИМТ больше $29,9 \text{ кг/м}^2$ (37,8% против 13,1%; $p < 0,001$).

Статистически значимыми также являются отягощенная наследственность по сахарному диабету (40% против 28%; $p = 0,05$), наличие мертворождения и плода с врожденным пороком развития (4,4% против 0,3%; $p = 0,005$), наличие самопроизвольного выкидыша в анамнезе (26,7% против 11,7%; $p < 0,001$) и рождение крупного новорожденного в предыдущих родах (8,8% против 2,7%; $p = 0,01$). Статистически значимое отличие в данных группах было по паритету беременности - у беременных с выявленным ГСД преобладали повторнобеременные и повторнородящие пациентки ($p = 0,03$).

Среди пациенток с выявленным нарушением углеводного обмена, у большинства имелись факторы развития ГСД: средний риск (1-3 факторов) - 71,1% (32 из 45), что статистически значимых отличий не имело, и высокий риск (более 4-х факторов) у 11,1% (5 из 45) беременных, что достоверно больше, чем у здоровых (2,5%; $p < 0,001$) (рисунок 9). Однако у 17,8% (8 из 45) беременных с выявленным ГСД отсутствовали факторы, и они относились к группе низкого риска. Следовательно, отсутствие факторов риска по развитию гестационного сахарного диабета не исключает развитие данной патологии, что диктует необходимость проведения скрининга данной патологии всем беременным (рисунок 9).

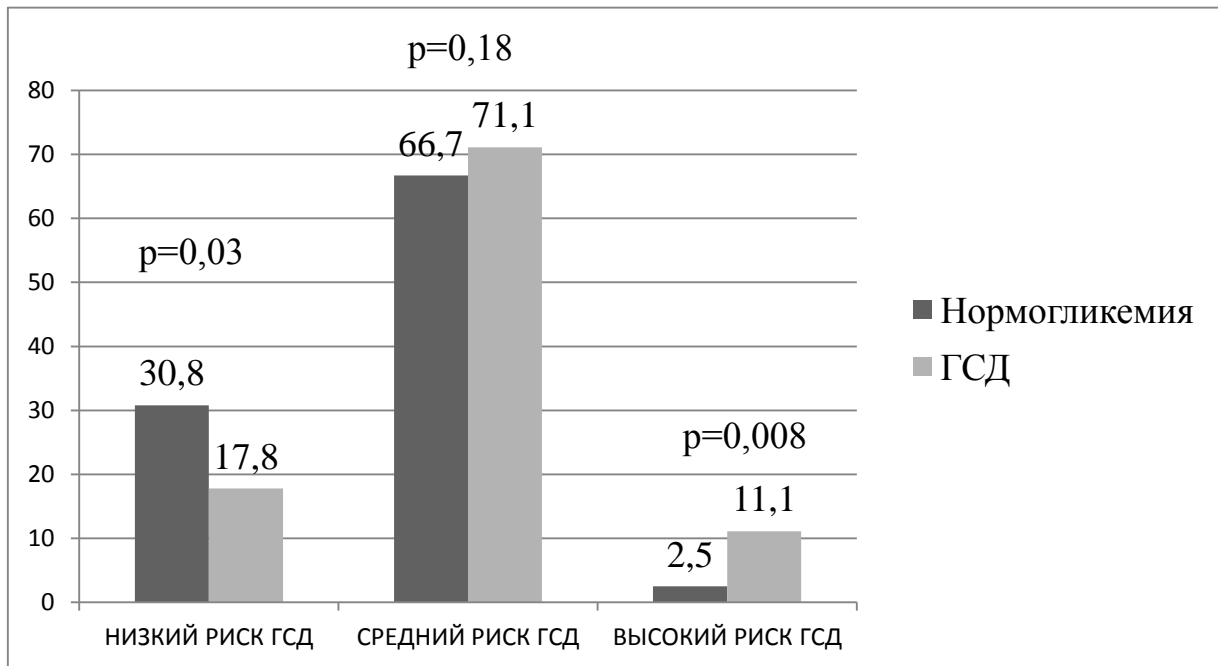


Рисунок 9 - Распределение беременных по группам риска развития гестационного сахарного диабета (ВОЗ, 1999 г)

В группе женщин с отсутствием нарушения углеводного обмена, у 96,4% беременность закончилась родами, а у 3,6% (24 из 655) произошла замершая беременность. Средний возраст у женщин с регрессом составил $28,6 \pm 6,5$ лет, ИМТ $23,8 \pm 4,5$ кг/м², гликемия венозной плазмы натощак - $5,09$ [4,98;5,6] ммоль/л, после нагрузки $6,61$ [5,32;6,0] ммоль/л. Большинство данных пациенток принадлежали к группе среднего (70,8%) и низкого (25,0%) риска развития ГСД.

Сравнивая течение беременности пациенток с ГСД и здоровых беременных, статистически значимых отличий по наличию осложнений гестации, сроку и способу родоразрешения, не выявлено. Это свидетельствует о том, что ранняя диагностика и своевременная коррекция нарушений углеводного обмена ведет к улучшению течения беременности и снижает риск развития осложнений гестации до среднепопуляционного (таблица 11).

Таблица 11 - Сравнение течения беременности и родоразрешения у женщин с активным выявлением гестационного сахарного диабета и беременных с нормогликемией (ВОЗ, 1999 г.)

Показатель	Нормогликемия (n=631)	ГСД (n=45)	P
Срочные роды (>37 недель)	606(96,0%)	45(100%)	0,08
Самостоятельные роды	494(78,3%)	33(73,3%)	0,13
ХФПН	212(33,6%)	12(26,7%)	0,17
ЗВРП	28(4,4%)	1(2,2%)	0,3
П/э умеренная	6(0,9%)	0	-
П/э тяжелая	7(1,1%)	0	-
Примечание: ХФПН - хроническая фетоплацентарная недостаточность, ЗВРП - задержка внутриутробного развития плода, П/э - преэклампсия. p - критический уровень значимости.			

Показатели состояния новорожденных от пациенток с ГСД и беременных с нормогликемией (ВОЗ 1999 г.) представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Сравнительная характеристика новорожденных от пациенток с ГСД и беременных с нормогликемией (ВОЗ 1999 г.)

Показатель	Здоровые (n=631)	ГСД (n=45)	P
Средний вес при рождении, г (M±σ):	3415±476	3504±508	0,1
Средний рост (M±σ)	50,6±18	51,1±4	0,3
Крупный новорожденный n(%)	124(19,6%)	18(17,8%)	0,37
Оценка по Апгар, Me[25;75]:			
• 1 мин	7 [7;7]	7 [7;7]	0,1
• 5 мин	8 [8;8]	8 [8;8]	0,4
Примечания: M - среднее значение показателя, σ - стандартное отклонение, p - критический уровень значимости, Me - медиана, p - критический уровень значимости.			

При оценке состояния новорожденных от беременных с активно выявленным ГСД и женщин с нормогликемией, статистически значимого различия по весу, росту, оценке состояния новорожденных из сравниваемых групп не выявлено, что в очередной раз доказывает улучшение перинатальных

исходов при ранней диагностике и своевременной коррекции нарушения углеводного обмена у беременных (таблица 12).

Таким образом, можно сделать вывод, что при проведении проспективного исследования по критериям ВОЗ 1999 г. с применением ПГТТ с 75 г глюкозы распространенность ГСД в популяции обследованных беременных составила 6,4 %, при этом диагностика ГСД проводилась преимущественно в первом триместре (73%).

В группе с ГСД, по сравнению с беременными без нарушения углеводного обмена, по действующим на момент проведения исследования нормативами, преобладали женщины более старшей возрастной группы, с избытком массы тела, наличием нескольких факторов риска ГСД (группы со средним и высоким риском). Принимая во внимание раннее выявление и своевременную коррекцию нарушения углеводного обмена, течение беременности и перинатальные исходы у группы беременных с ГСД, не имели статистической разницы со среднепопуляционными.

3.2. Перинатальные исходы в зависимости от срока выявления гестационного сахарного диабета

Для выявления наиболее значимых факторов риска ГСД, анализа течения беременности, срока и способа родоразрешения, перинатальных исходов в зависимости от срока диагностики ГСД нами было проведено проспективное сравнительное исследование двух групп беременных (II этап исследования):

1 группа - беременные с преимущественно ранней диагностикой ГСД (n=45). Критерии включения: пациентки, у которых ГСД был выявлен при сплошном скрининге 700 беременных, вставших на учет в одной женской консультации г. Екатеринбурга. Критерии исключения: наличие у женщины прегестационного сахарного диабета.

2 группа - беременные с преимущественно поздней диагностикой ГСД (n=98). Критерии включения: сплошная выборка пациенток с ГСД, наблюдавшихся и родоразрешенных в ФГБУ НИИ ОММ в соответствии с

приказом о маршрутизации беременных Свердловского областного министерства здравоохранения.

Диагноз ГСД у пациенток обеих групп был верифицирован в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1999 года: уровень гликемии натощак $\geq 7,0$ ммоль/л дважды или через 2 часа после ОГТТ с 75 г глюкозы $\geq 7,8$ ммоль/л [23, 32].

Все пациентки с момента диагностики ГСД находились под наблюдением эндокринолога и акушера-гинеколога. Лечение ГСД в обеих группах включало диету № 9 и самоконтроль гликемии с помощью глюкометра. Инсулинотерапия назначалась при невозможности достижения на диете в течение 1–2-х недель целевых уровней гликемии венозной плазмы [24].

Значимых различий по прегестационному ИМТ в группах с ГСД (ВОЗ, 1999 г.) мы не выявили (таблица 13). При анализе распределения по ИМТ видно, что наличие лишнего веса нельзя считать обязательным фактором риска развития ГСД. В обеих группах подавляющее большинство беременных были с нормальными росто-весовыми показателями (ИМТ = 18,5-24,9 кг/м²), и имеющие избыток массы тела (ИМТ = 25,0-29,9 кг/м²), что доказывает возможность развития ГСД у беременных с отсутствием избытка массы тела на прегравидарном этапе.

Таблица 13 - Характеристика групп пациенток с гестационным сахарным диабетом (ВОЗ) по индексу массы тела до беременности

ИМТ, кг/м ²	Группа 1 (n = 45) % (n)	Группа 2 (n = 98) % (n)	ОР, 95%ДИ	P
< 18,5	13,3 (6/45)	4,1 (4/98)	3,6 0,9-13,5	0,09
18,5-24,9	28,9 (13/45)	35,7 (35/98)	0,7 0,3-1,5	0,5
25-29,9	24,4 (11/45)	26,5 (26/98)	0,9 0,4-2,0	0,9
29,9-34,9	15,6 (7/45)	13,3 (13/98)	1,2 0,4-3,3	0,9
34,9-39,9	13,3 (6/45)	10,2 (10/98)	1,4	0,8

			0,5-3,9	
40 и больше	4,4 (2/45)	10,2 (10/98)	0,4 0,09-1,9	0,4
Примечание: n – количество случаев, ОР – относительный риск, 95%ДИ – доверительный интервал, p - критический уровень значимости.				

Проведен комплексный анализ факторов риска развития ГСД (таблица 14), так как учитывали их по критериям диагностики ВОЗ (1999г.). Это такие признаки, как избыточная масса тела (ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$) до беременности, возраст женщины старше 30 лет, наличие родственников I степени родства с СД, ГСД или другие нарушения углеводного обмена в анамнезе, рождение ребенка весом более 4000 г, рождение детей с врожденными пороками развития, мертворождение или привычное невынашивание беременности в анамнезе (2 и более самопроизвольных аборта в I и II триместрах), глюкозурия, быстрая прибавка массы тела, многоводие во время данной беременности [32].

Таблица 14 - Характеристика групп с гестационным сахарным диабетом (ВОЗ, 1999 г.)

Показатель	1 группа (n=45)	2 группа (n=98)	P
Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	30,7 \pm 5,5	32,12 \pm 4,8	0,06
ИМТ, кг/м^2 ($M \pm \sigma$)	27,1 \pm 7,0	28,8 \pm 7,7	0,1
Акушерский анамнез:			
•замершая беременность	5(11,1%)	14(14,3%)	0,3
•самопроизвольный выкидыш	12(26,7%)	18(18,4%)	0,14
•медицинский аборт	14(31,1%)	14(42,9%)	0,1
Паритет:			
•первобеременная	14(31,1%)	18(18,4%)	0,045
•первородящая	27(60%)	36(36,7%)	0,005
Факторы риска развития ГСД			
•крупный плод в анамнезе	4(8,9%)	19(19,4%)	0,06
•возраст старше 30 лет	23(51,1%)	72(73,5%)	0,004
•ожирение	17(37,8%)	47(48,0%)	0,13
•многоводие в анамнезе	3(6,7%)	14(14,4%)	0,09
Мертворождение, пороки развития в анамнезе.	2(4,4%)	8(8,2%)	0,21
Наследственность	18(40%)	32(32,7%)	0,19

Хроническая АГ	5(11,1%)	28(28,6%)	0,01
Риск развития ГСД:			
•низкий	8(17,8%)	11(11,2%)	0,1
•средний	32(73,3%)	56(58,2%)	0,07
•высокий	5(8,9%)	31(30,6%)	0,006
Гликемия венозной плазмы:			
•натощак I триместр Me(ммоль/л)	5,7[4,98;6,18]	5,52[4,89;6,5]	0,14
•после нагрузки I трим. Me(ммоль/л)	8,4[8,0;9,5]	9,0[8,35;10,7]	0,15
Примечания: ИМТ - индекс массы тела, АГ - артериальная гипертензия, : М - среднее значение показателя, σ - стандартное отклонение, p - критический уровень значимости, Me медиана.			

Средний возраст в 1 группе (таблица 14) составил $30,7 \pm 5,5$ лет, а во второй группе $32,12 \pm 4,8$ лет, что не имеет статистически значимого отличия, однако обращает на себя внимание превалирование в группе с преимущественно поздней диагностикой ГСД беременных с возрастом старше 30 лет (73,5% против 51,1%; $p=0,004$), что отличается в 1,4 раза.

В группе 2 наличие в анамнезе рождения крупного плода в предыдущих родах по отношению к 1-й встречалось чаще в 2,2 раза, многоводия в 2,1 раза, мертворождение и пороки развития в 1,8 раза.

Достоверно большую часть в группе 1 составляют первобеременные (31,1% против 18,4% ; $p=0,045$) и первородящие (60,0% против 36,7%; $p=0,005$).

Во второй группе в 2,6 раза чаще в сравнении с первой группой встречались беременные с хронической артериальной гипертензией.

При распределении беременных по группам риска развития ГСД с учетом совокупности факторов риска развития данной патологии, большую часть в 1 группе составили пациенты со средним риском - 73,3%, хотя достоверной разницы с группой 2 не выявлено (58,2 %; $p=0,07$). В ретроспективной группе достоверно больше присутствовали беременные с высоким риском ГСД, который реализовался при настоящей беременности (30,6% против 8,9%; $p=0,006$).

Гликемия венозной плазмы натощак при проведении диагностики ГСД в группах сравнения достоверно не отличалась: $5,7 \pm 0,15$ ммоль/л в 1 группе и $6,0 \pm 0,16$ ммоль/л во второй ($p=0,14$). Так же не выявлено достоверной разницы в показателях уровня гликемии после ПГТТ с 75 г глюкозы: $8,4 \pm 0,28$ ммоль/л в проспективной группе и $9,0 \pm 0,19$ ммоль/л в ретроспективной группе ($p=0,2$).

Проведен сравнительный анализ исследуемых групп с ГСД, верифицированных согласно критериям ВОЗ 1999 г. стоит отметить, срок диагностики данной патологии в первой группе был значительно раньше по сравнению со второй и составил $13,7 \pm 6,4$ недель, когда во второй группе он составил $27,7 \pm 7,6$ недель, что имело достоверное отличие ($p < 0,005$). Выявление ГСД в 1 группе проведено преимущественно в 1 триместре (73,3%), тогда как во второй группе имела преимущественно поздняя диагностика данного нарушения углеводного обмена: 32,7% постановка диагноза во 2-м триместре и 52,0% в 3-м триместре (рисунок 10).

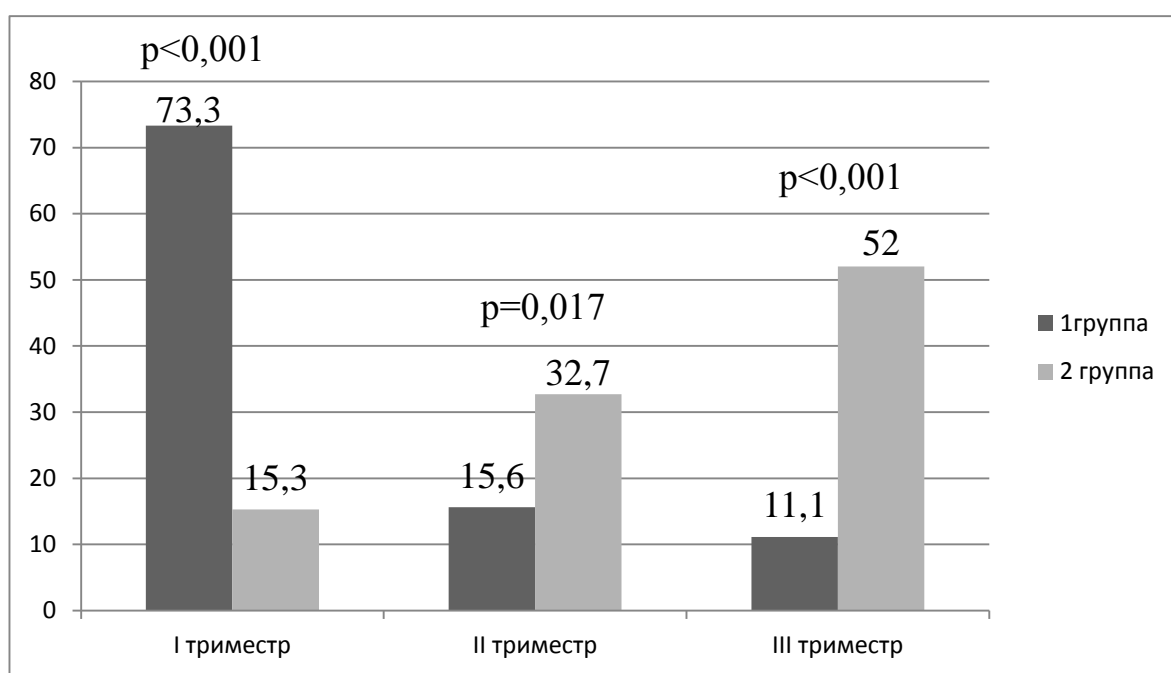


Рисунок 10 - Диагностика гестационного сахарного диабета по триместрам беременности (ВОЗ, 1999 г.)

Срок родоразрешения был более доношенным в группе с преимущественно ранней диагностикой ГСД (таблица 15) и составил $38,7 \pm 0,8$

недель, в группе с поздней диагностикой данного состояния средний срок родов $37,5 \pm 2,1$ недели, что имело достоверное отличие ($p < 0,005$).

Все роды в группе 1 признаны срочными, что достоверно отличалось от 2-й группы, где количество преждевременных родов составило 19,4% ($p = 0,001$).

Течение беременности в первой группе достоверно реже осложнялось хронической фетоплацентарной недостаточностью (26,7% против 45,9%; $p = 0,01$), и несколько реже она реализовалась в задержку развития плода (11,1% против 14,3%; $p = 0,03$).

В группе беременных с преимущественно ранней диагностикой ГСД не отмечено развития преэклампсии, тогда как во второй группе у 12% течение беременности осложнилось умеренной, а у 7% тяжелой преэклампсией (таблица 15).

Таблица 15 - Сравнительная характеристика течения и исходов беременности у групп беременных с гестационным сахарным диабетом (ВОЗ, 1999 г.)

Показатель	1 группа (n=45)	2 группа (n=98)	P
Срок выявления, неделя (M±σ)	13,7±6,4	27,7±7,6	<0,005
Срок родов, неделя (M±σ)	38,7±0,8	37,5±2,1	<0,005
Срочные роды	45(100%)	80(81,6)	0,001
Кесарево сечение из них экстренное	13(28,9%) 1(7,7%)	53(54,1%) 24(64,9%)	0,002 <0,005
ХФПН	12(26,7%)	45(45,9%)	0,01
ЗВРП	5(11,1%)	14(14,3%)	0,03
П/э умеренная	0	12(12,0%)	
П/э тяжелая	0	7(7,0%)	
инсулинотерапия	3(6,7%)	30(30,6%)	0,001
Дородовая госпитализация	11(24,4%)	86(87,5%)	<0,005

Примечание: ХФПН - хроническая фетоплацентарная недостаточность, ЗВРП - задержка внутриутробного развития плода, П/э - преэклампсия, : M - среднее значение показателя, σ - стандартное отклонение, p - критический уровень значимости.

Коррекция углеводного обмена с применением инсулина достоверно реже проводилась в группе 1, чем у беременных из второй группы, при одинаковых подходах к назначению инсулинотерапии (6,7% против 30,6%; $p=0,001$).

Достоверно отличалась у данных групп необходимость дородовой госпитализации: 24,4% в первой группе и 87,5% во второй группе ($p<0,005$) (таблица 15).

Сравнивая оценку состояния новорожденных (таблица 16) из групп с преимущественно ранней и поздней диагностикой ГСД, видно, что средний вес детей при рождении имел незначительное отличие: 3504 ± 508 г в первой группе и во второй - $3308,7\pm 696$ г ($p=0,046$), что можно объяснить более ранним сроком родоразрешения и осложненным течением беременности (ХФПН, ЗВРП, преэклампсия и т.д.).

Таблица 16 - Состояние новорожденных детей в сравниваемых группах от женщин с гестационным сахарным диабетом

Показатель	1 группа (n=45)	2 группа (n=98)	P
Вес при рождении, г (M \pm σ):	3504 \pm 508	3308,7 \pm 696	0,046
Макросомия	8(17,8%)	12(12,2%)	0,12
Фетопатия	6(13,3%)	43(43,4%)	<0,005
Оценка по шкале Апгар Me:			
1 мин	7[7;7]	7[6;7]	0,007
5 мин	8[8;8]	8[7;8]	0,36
Гипогликемия	3(6,7%)	25(25,5%)	0,004
Гликемия в 1-й час, ммоль/л	2,7 \pm 0,8	2,9 \pm 0,5	0,18
Реабилитация	4(8,9%)	46(46,9%)	0,01
Примечание: M - среднее значение показателя, σ - стандартное отклонение, p - критический уровень значимости, Me медиана.			

В группе с преимущественно ранней диагностикой ГСД и соответственно своевременной коррекцией углеводного обмена фетопатия у новорожденных после родоразрешения встречалась значительно реже (17,8%

против 43,4%, $p < 0,005$), при том, что по наличию макросомии достоверного отличия не получено (13,3% против 12,2%; $p = 0,12$).

По среднему уровню гликемии новорожденных в исследуемых группах достоверного отличия не выявлено ($2,7 \pm 0,8$ ммоль/л против $2,9 \pm 0,5$; $p = 0,18$), при этом по наличию гипогликемических состояний (снижение концентрации глюкозы в крови до значений ниже 2,2 ммоль/л) выявлено статистически значимое отличие: в первой группе гипогликемия у диагностирована у 6,7% (3 из 45) новорожденных, тогда как во второй группе данное состояние встречалось у 25,5% (25 из 98) новорожденных ($p = 0,004$).

Выявлено статистически значимое отличие необходимости реабилитации после родоразрешения на втором этапе выхаживания новорожденных от беременных из первой группы, которые составили 8,9%, по отношению к новорожденным из второй группы, составивших 46,9% ($p = 0,01$), что указывает на менее благоприятные исходы для новорожденных при поздней диагностике ГСД и соответственно несвоевременной коррекции углеводного обмена при беременности.

Таким образом, раннее выявление ГСД при аналогичном подходе к диагностике данной патологии позволяет улучшить течение беременности (снижение вероятности формирования ХФПН, ЗВРП, преэклампсии), позволяет провести родоразрешение в более доношенном сроке, что ведет к улучшению акушерских и перинатальных исходов.

3.3. Сравнение течения беременности и перинатальных исходов при различных критериях диагностики гестационного сахарного диабета

Принимая во внимание, что при проведении нашей научной работы произошло изменение при подходе в диагностике ГСД - принят в 2012 г. Российский консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [95], у нас появилась возможность проанализировать характер течения беременности и перинатальные исходы при различных критериях диагностики данного состояния.

Проведено проспективное сравнительное клиническое когортное исследование двух групп беременных с ГСД (III этап):

1 группа - беременные с ГСД (n=45), выявленным при проведении активного скрининга с применением ПГТТ с 75 г глюкозы в женской консультации ФГБУ НИИ ОММ. Диагноз ГСД был поставлен по критериям ВОЗ 1999 г.

Критерии исключения: прегестационный сахарный диабет.

2 группа - беременные с ГСД (n=85), выявленным по критериям Российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» 2012 г. Диагноз ГСД был поставлен по критериям Российского консенсуса [95].

Критерии исключения: прегестационный и манифестный сахарный диабет.

Средний возраст в группе 1 (диагностика ГСД по критериям ВОЗ 1999 г) составил $30,7 \pm 0,8$ лет, а в группе 2 (диагностика ГСД по критериям консенсуса 2012 г.) он составил $30,9 \pm 5,3$ лет, что имеет достоверное отличие в данных группах ($p=0,003$). При сравнении по возрастным группам статистически значимое отличие получено только в группе старше 35 лет (20% в первой группе и 16% во второй, $p=0,03$). По остальным возрастным группам статистически значимого отличия не выявлено (рисунок 11).

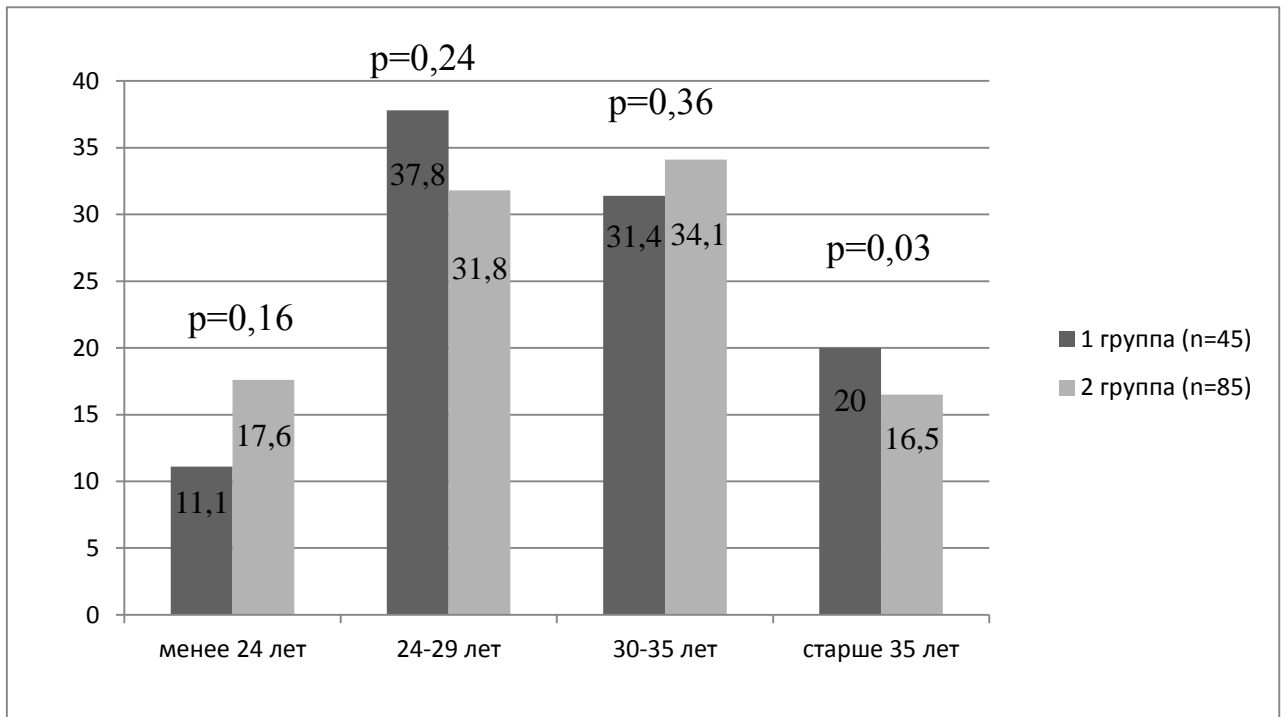


Рисунок 11 - Сравнение групп беременных с гестационным сахарным диабетом по возрасту

При оценке прегравидарного ИМТ статистически значимые отличия были в группах с дефицитом массы тела (13,3% против 1,2%; $p=0,001$) и с нормальными показателями веса (28,9% против 44,7%; $p=0,04$). По признакам ожирения различной степени статистически значимых отличий не найдено (рисунок 12).

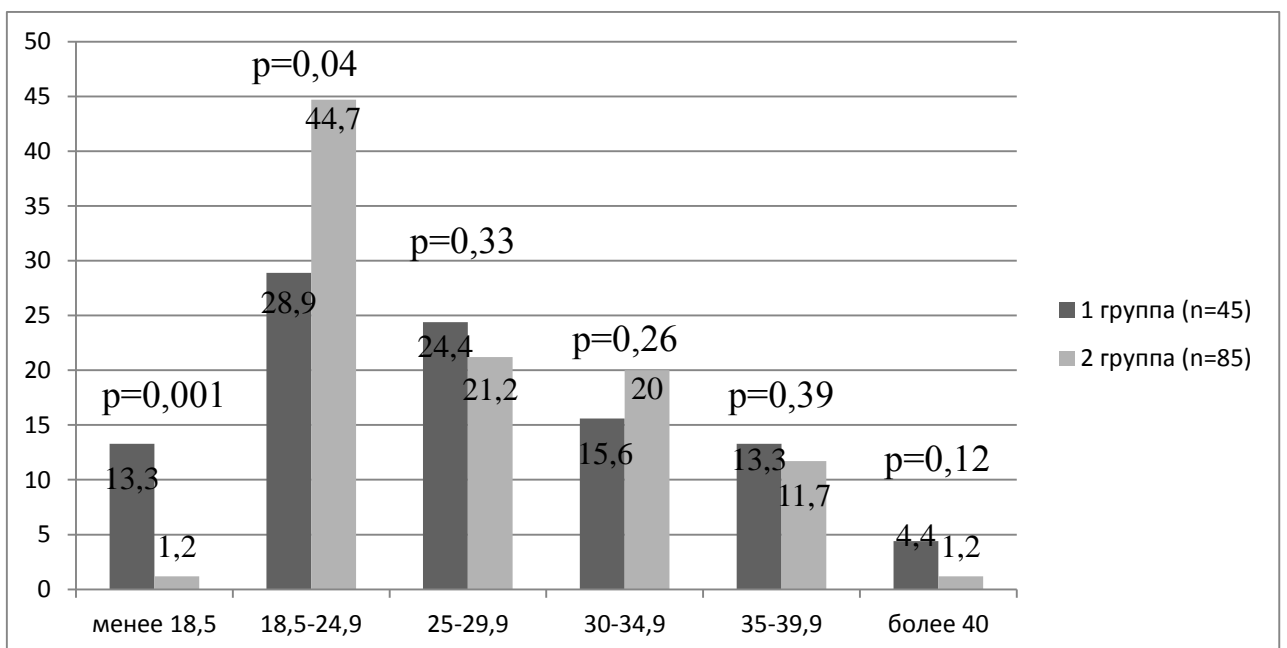


Рисунок 12 - Распределение групп беременных с гестационным сахарным диабетом по прегравидарному индексу массы тела

Мы провели анализ факторов риска развития ГСД (таблица 17). Это такие признаки, как избыточная масса тела (ИМТ >25 кг/м²) до беременности, возраст женщины старше 30 лет, наличие родственников I степени родства с СД, ГСД или другие нарушения углеводного обмена в анамнезе, рождение ребенка весом более 4000 г, рождение детей с врожденными пороками развития, мертворождение или привычное невынашивание беременности в анамнезе (2 и более самопроизвольных аборта в I и II триместрах), глюкозурия, быстрая прибавка массы тела, многоводие во время данной беременности (таблица 16) [32].

По наличию факторов риска развития ГСД между 1 и 2 группами в основном достоверного отличия не выявлено. Статистически значимые отличия были только по наличию привычного невынашивания (26,7% против 10,6%; $p=0,01$). Так же при оценке гликемии венозной плазмы натощак достоверного отличия не получено ($p=0,44$), а по цифрам гликемии после нагрузки есть статистически значимое отличие: в группе беременных с ГСД диагностированных по критериям ВОЗ 1999 г. она достоверно выше по сравнению с группой беременных с ГСД, верифицированных по критериям согласно консенсусу 2012 г. (9,14 ммоль/л против 7,9 ммоль/л; $p=0,02$).

Таблица 17 - Сравнительная характеристика групп беременных с гестационным сахарным диабетом при различных критериях диагностики

Показатель	1 группа (n=45)	2 группа (n=85)	P
Возраст, лет (M±σ)	30,7±5,5	30,1±5,3	0,26
ИМТ, кг/м ² (M±σ)	27,1±7,0	26,7±5,9	0,37
Акушерский анамнез:			
•замершая беременность	5(11,1%)	20(23,6%)	0,4
•самопроизвольный выкидыш	12(26,7%)	9(10,6%)	0,01
•медицинский аборт	14(31,1%)	25(29,1%)	0,4
Паритет			
•Первобеременная	14(31,1%)	24(28,2%)	0,3
•Первородящая.	27(60%)	35(41,1%)	0,02
Факторы риска развития ГСД:			

• крупный плод в анамнезе	4(8,9%)	15(17,6%)	0,09
• старше 30 лет	23(51,1%)	43(50,6%)	0,47
• ожирение	17(37,8%)	28(32,9%)	0,38
• многоводие в анамнезе	3(6,7%)	5(5,8%)	0,4
• Мертворождение, пороки развития в анамнезе	2(4,4%)	2(2,3%)	0,25
• Наследственность	18(40%)	34(40%)	0,5
• Хроническая АГ	5(11,1%)	18(21,2%)	0,08
Риск развития ГСД:			
• низкий	17,8	18,8	0,4
• средний	71,1	63,6	0,2
• высокий	11,1	17,6	0,16
Гликемия венозной плазмы:			
• натощак I триместр Me(ммоль/л)	5,7[4,98;6,18]	5,6[5,3;5,8]	0,44
• после нагрузки I триместр Me(ммоль/л)	8,4[8,0;9,5]	8,0[6,93;8,6]	0,02
Примечания: М - среднее значение показателя, σ - стандартное отклонение, р - критический уровень значимости.			

Достоверно чаще в 1 группе, чем во второй, встречались первородящие пациентки (60,0% против 41,1%; $p=0,02$).

При распределении беременных по совокупности факторов риска ГСД на группы риска развития данной патологии статистически значимого отличия не выявлено, в обеих группах большую часть составляют пациенты из группы со средним риском (71,1% в первой и 63,6% во второй), однако в этих группах присутствуют беременные и с низким риском (17,8% в первой и 18,8% во второй), что доказывает возможность развития ГСД и при отсутствии факторов риска.

Статистически значимое отличие у групп с различными критериями диагностики получено при рассмотрении срока выявления данной патологии. Средний гестационный срок при верификации ГСД в группе с критериями ВОЗ 1999 г., при проведении активного скрининга составил $13,7 \pm 0,96$ недель, а в группе с критериями диагностики 2012 г. $24,6 \pm 0,9$ недель ($p < 0,005$). Это указывает что при переходе на новые критерии диагностики по уровню гликемии

$\geq 5,1$ ммоль/л преимущественный срок выявления ГСД - второй триместр. Распределение по срокам диагностики ГСД представлено на рисунке 13.

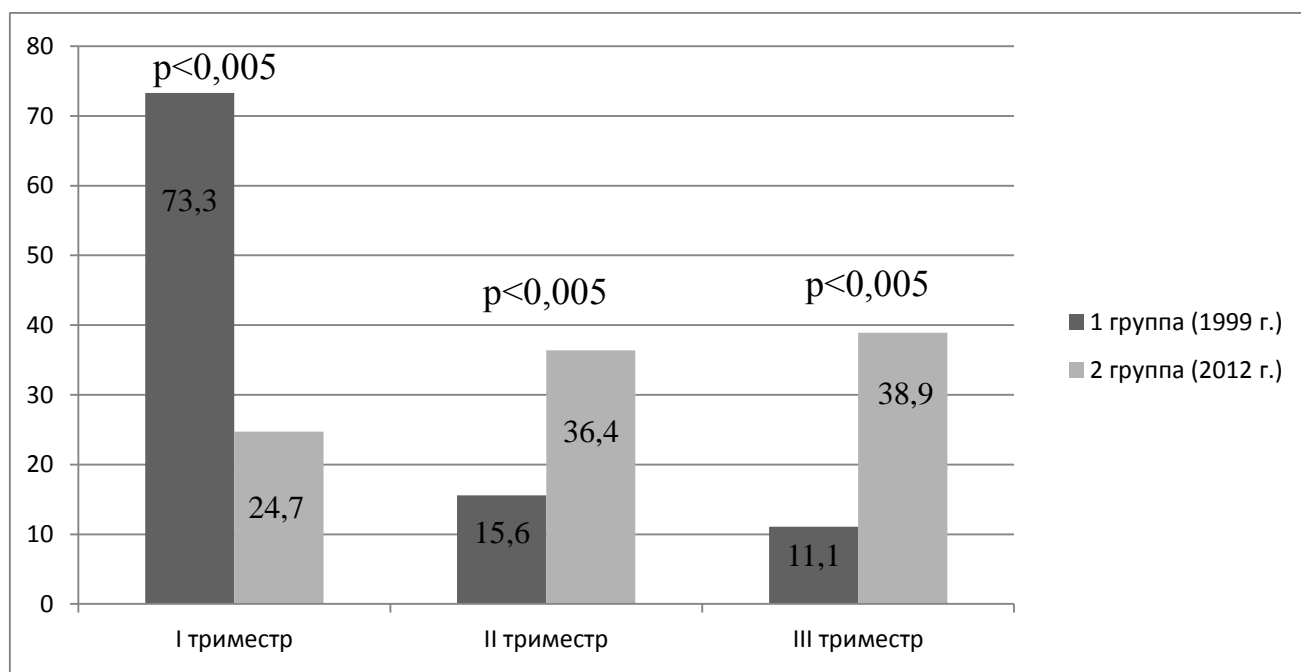


Рисунок 13 - Срок диагностики гестационного сахарного диабета по триместрам беременности при различных критериях

Обращает на себя внимание, что при проведении активного скрининга с применением ПГТТ по критериям ВОЗ 1999 г. в 2.9 раза чаще ГСД выявлялся в первом триместре, чем у беременных с ГСД по критериям 2012 г. (73,3% против 24,7 %; $p=0,005$), и реже во втором и третьем триместрах.

Статистически значимого отличия по сроку родоразрешения в сравниваемых группах не получено: у беременных с ГСД по критериям ВОЗ 1999 г. он составил $38,7 \pm 0,9$ недель (таблица 18), у пациенток с ГСД по критериям 2012 г. - $38,2 \pm 0,2$ недель ($p=0,07$), что указывает на то, что вне зависимости от критериев диагностики, своевременная и адекватная коррекция нарушения углеводного обмена позволяет проводить родоразрешение в сроке доношенной беременности.

Таблица 18 - Течение и исходы беременности у групп с различными критериями диагностики гестационного сахарного диабета

	1 группа (n=45)	2 группа (n=85)	P
Срок выявления, неделя (M)	13,7±0,96	24,6±0,9	<0,005
Срок родов, недели (M)	38,7±0,9	38,2±0,2	0,07
Кесарево сечение из них экстренное	13(28,9%) 1 (7,7%)	45(52,9%) 18(21,1%)	0,004 0,12
Срочные роды	45(100%)	76(89,4%)	0,08
ХФПН	12(26,7%)	34(40,0%)	0,06
ЗВРП	5(11,1%)	7(8,3%)	0,29
П/э умеренная	0	14(16,4%)	
П/э тяжелая	0	4(4,7%)	
инсулинотерапия	3(6,7%)	10(11,7%)	0,18
Дородовая госпитализация	11,0(24,4%)	66(77,6%)	<0,005

Примечания: ХФПН - хроническая фетоплацентарная недостаточность, ЗВРП - задержка внутриутробного развития плода, П/э - преэклампсия, M - среднее значение показателя, σ - стандартное отклонение, p - критический уровень значимости.

При анализе течения беременности групп беременных с различными критериями диагностики ГСД статистически значимого отличия по наличию осложненного течения гестации не выявлено (таблица 18). Однако частота развития фетоплацентарной недостаточности и преэклампсии несколько выше во второй группе, чем в первой. Это можно связать с тем, что в 2012 только начался переход к новым критериям диагностики ГСД, вследствие чего начало коррекции нарушения углеводного обмена носило несколько отсроченный характер и большей степени диагностика и начало коррекции углеводного обмена приходилось на второй и третий триместр беременности.

Достоверное отличие в сравниваемых группах при различных критериях диагностики ГСД получено по способу родоразрешения. Частота абдоминального родоразрешения в группе с новыми критериями диагностики ГСД статистически

значимо отличается от 1 группы (52,9% против 28,9%, $p=0,004$), при этом частота кесарева сечения по экстренным показаниям не имеет достоверного отличия ($p=0,12$). Это возможно связать с введением новых УЗ-признаков диабетической фетопатии и как следствие увеличение показаний для пересмотра плана ведения родов в пользу кесарева сечения.

Обращает на себя внимание значительное увеличение необходимости в дородовой госпитализации в группе с критериями диагностики ГСД согласно консенсусу 2012 г. по отношению к беременным из группы с критериями ВОЗ 1999 г. (77,6% против 24,4%).

При оценке состояния новорожденных статистически значимого отличия по таким показателям как средний вес новорожденных ($p=0,14$), наличие макросомии ($p=0,12$), фетопатии ($p=0,44$), оценке по шкале Апгар, уровнем гликемии при рождении ($p=0,18$) не получено (таблица 19). Признаки персистирующих гипогликемических состояний в группе 2 встречалось в 3,2 раза чаще (21,2% против 6,7%, $p=0,05$). Необходимость в реабилитации так же имела достоверное отличие (8,9% в первой и 23,5% во второй группе, $p=0,01$).

Таблица 19 - Сравнения состояния новорожденных в группах с различными критериями диагностики гестационного сахарного диабета

	1 группа 45	2 группа 85	P
Вес при рождении, г. (M±σ):	3504±508	3409±491	0,14
Макросомия	8(17,8%)	12(12,2%)	0,12
Фетопатия	6(13,3%)	11(12,9%)	0,44
Оценка по шкале Апгар Me:			
1 мин	7[7;7]	7[7;7]	0,08
5 мин	8[8;8]	8[7;8]	0,36
Гипогликемия	3(6,7%)	18(21,2%)	0,05
Гликемия в 1-й час, ммоль/л (Me)	2,9[2,3;3,1]	2,9[2,3;3,1]	0,18
Реабилитация	4(8,9%)	20(23,5%)	0,01

Примечания: М - среднее значение показателя, σ - стандартное отклонение, р - критический уровень значимости.

Таким образом, при анализе течения беременности, акушерских и перинатальных исходов в группах беременных с ГСД при различных критериях его диагностики видно, что при проведении активного скрининга данное осложнение гестации выявляется преимущественно в первом триместре и имеет более благоприятное течение (меньше удельный вес ХФПН, ЗВРП, преэклампсии, гипогликемических состояний новорожденных). Однако достоверного отличия по сравниваемым показателям не получено.

При комплексной оценке данных групп беременных с различными критериями диагностики ГСД по сроку выявления данной патологии, можно сделать вывод, что независимо от подхода к способу верификации этого осложнения, ранняя диагностика и своевременная коррекция ведет к значительному улучшению акушерских и перинатальных исходов и внутри этих групп.

Так в группе при активном скрининге по рекомендациям ВОЗ 1999 г., при выявлении ГСД в первом триместре преждевременных родов не произошло совсем (таблица 20), тогда как при диагностике во втором триместре они составили 21,9% (7 из 32), в третьем - 23,5% (12 из 51).

Таблица 20 - Характеристики течения беременности, акушерских и перинатальных осложнений у беременных с гестационным сахарным диабетом в зависимости от срока диагностики (критерии ВОЗ 1999 г.)

	1 трим. (15)		2 трим. (32)		3 трим. (51)		p1	p2	p3
	N	%	n	%	N	%			
Преждевременные роды	0	0	7	21,9	12	23,5	0,02	0,02	0,4
Кесарево сечение	8	53,3	17	53,1	29	56,9	0,5	0,4	0,3
ХФПН	7	46,7	18	56,2	20	39,2	0,27	0,3	0,07
ЗВРП	1	6,7	6	18,7	7	13,7	0,14	0,23	0,27

П/Э умеренная	0	0	3	9,4	9	17,6	0,11	0,04	0,15
П/Э тяжелая	0	0	3	9,4	4	7,8	0,11	0,3	0,4
Инсулинотерапия	7	46,7	11	34,4	12	23,5	0,21	0,04	0,14
Макросомия	1	6,7	6	18,7	8	15,7	0,14	0,18	0,36
Фетопатия	5	33,3	16	50,0	24	43,1	0,14	0,25	0,27
Реабилитация	6	40	17	53,1	33	64,7	0,2	0,04	0,14
Гипогликемия	0	0	6	18,7	10	19,6	0,03	0,03	0,46

Примечания: ХФПН - хроническая фетоплацентарная недостаточность, ЗВРП - задержка внутриутробного развития, П/Э - преэклампсия, p1- достоверность отличия 1 и 2 трим., p2 - достоверность отличия 1 и 3 трим., p3 - достоверность отличия 2 и 3 трим.

Не смотря на срок диагностики удельный вес абдоминального родоразрешения примерно одинаков, с незначительным увеличением при позднем выявлении ГСД: 1 триместр 53,3% (8 из 15), 2 триместр 53,1% (17 из 32) и 3 триместр 56,9% (12 из 51). При диагностике во втором и третьем триместре беременность чаще осложняется ХФПН, ЗВРП, преэклампсией. Макросомия у новорожденных в 2,8 раз чаще формируется при выявлении ГСД во втором триместре беременности и в 2,3 раз чаще при диагностике в третьем триместре по отношению к раннему скринингу.

Фетопатия и персистирующая гипогликемия также встречались чаще при поздней диагностике ГСД. Реабилитации на втором этапе выхаживания новорожденные нуждались больше при диагностике в третьем триместре.

В группе беременных с диагностикой ГСД согласно рекомендациям консенсуса 2012 г. также наблюдается улучшение перинатальных исходов в виде относительного снижения удельного веса макросомии, гипогликемии, фетопатии и необходимости в реабилитации новорожденных (таблица 21).

Таблица 21 - Характеристики течения беременности, акушерских и перинатальных осложнений у беременных с гестационным сахарным диабетом в зависимости от срока диагностики (критерии консенсус 2012 г.)

	1 трим. (21)		2 трим. (31)		3 трим. (33)		P1	P2	P3
	N	%	n	%	N	%			
Преждевр. роды	1	4,7	4	21,9	4	12,1	0,16	0,18	0,1
Кесарево сечение	11	52,3	19	61,3	15	45,5	0,3	0,3	0,1
ХФПН	8	38,1	12	38,7	14	42,4	0,4	0,3	0,4
ЗВРП	2	9,5	2	6,5	3	9,1	0,3	0,4	0,3
П/Э умер	3	14,3	5	16,1	6	18,27	0,4	0,3	0,4
П/Э тяжел	1	4,7	3	9,7	0	0	0,2	0,1	0,03
Инсулин	3	14,3	5	16,1	2	6,1	0,4	0,1	0,1
Макросомия	2	9,5	4	12,9	5	15,2	0,3	0,2	0,4
Фетопатия	1	4,7	3	9,7	3	9,1	0,2	0,3	0,4
Реабилитация	4	19,0	6	19,3	10	30,3	0,5	0,2	0,1
Гипогликемия	2	9,5	0	0	6	18,2	0,02	0,2	0,006

Примечания: ХФПН - хроническая фетоплацентарная недостаточность, ЗВРП - задержка внутриутробного развития, П/Э - преэклампсия, p1- достоверность отличия 1 и 2 трим., p2 - достоверность отличия 1 и 3 трим., p3 - достоверность отличия 2 и 3 трим.

Таким образом, можно сделать вывод, что независимо от подходов к данной проблеме, критериев диагностики ГСД, ранняя диагностика и своевременная коррекция нарушения углеводного обмена ведет к улучшению акушерских и перинатальных исходов у беременных с данным осложнением гестации.

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

1. Башмакова, Н.В. Оптимизация диагностики гестационного сахарного диабета / Н.В.Башмакова, Д.М.Ларькин, Е.Г.Дерябина // Мать и дитя : материалы V Регионального научного форума.- Геленджик, 2011.- С. 29-30.
2. Дерябина, Е.Г. Предварительные результаты изучения распространенности гестационного сахарного диабета в современной популяции беременных / Е.Г.Дерябина, Н.В.Башмакова, Д.М.Ларькин // Материалы I научно-практической конференции эндокринологов УрФО.- Екатеринбург, 2011.- С. 24-25.
3. Башмакова, Н.В. Гестационный сахарный диабет в современной популяции жительниц мегаполиса / Н.В.Башмакова, Д.М.Ларькин, Е.Г.Дерябина // Уральский медицинский журнал.- 2012.- № 6.- С. 27-31.
4. Дерябина, Е.Г. Распространенность гестационного сахарного диабета в современном мегаполисе / Е.Г.Дерябина, Н.В.Башмакова, Д.М.Ларькин // Актуальные проблемы современной эндокринологии: материалы II научно-практической конференции эндокринологов УрФО.- Екатеринбург, 2012.- С. 23-25.

ГЛАВА 4. ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

При выполнении научной работы был проведен анализ экономической эффективности исходя из показателей дородовой и послеродовой госпитализации беременных с ГСД, верифицированных согласно критериям ВОЗ 1999 г., а также необходимости реабилитации новорожденных на втором этапе выхаживания (детская клиника), по данным медицинских реестров ТФОМС за 2012г. (таблица 22).

Таблица 22 - Экономическая значимость ранней и поздней диагностики гестационного сахарного диабета (ВОЗ 1999 г.)

Показатели	Стоимость одного события	Ранняя диагностика		поздняя диагностика		Экономия, на 100 человек
		Кол-во событий/ койко-дней на 100 человек	Стоимость на 100 пациентов, руб.	Кол-во событий/ койко-дней на 100 человек	Стоимость на 100 пациентов, руб.	
ПГТТ 75 г	200	100	20 000	64,3	12 800	-7 200
Дородовая госпитализация	2360	200	472 000	1080	2 548 800	2 076 800
Послеродовая госпитализация	2360	520	1 227 000	650	1 524 000	307 000
Реабилитация новорожденных	2033	150	305 000	509	1 199 000	894 000
ИТОГО						3 270 600

Для диагностики ГСД в первой группе всем беременным проводился ПГТТ с 75 г глюкозы, исходя из стоимости одного обследования затраты в расчете на 100 человек составили 20 000 руб., тогда как во второй группе ПГТТ проведен только у 64,3% беременных, что в перерасчете на 100 человек составило 12 860 руб.,

соответственно для ранней диагностики было затрачено на 7 200 руб. больше (таблица 22).

Средний койко-день дородовой госпитализации в группе с преимущественно ранней диагностикой ГСД составил 2 к/дня на 1 человека, что в перерасчете в рублях (по расчетной стоимости 1 к/дня за 2012 г.) на 100 человек составило 472 000 руб., а в группе с преимущественно поздней диагностикой ГСД он составил 10.8 к/дня, что в перерасчете в рублях на 100 человек составило 2 548 800 руб., соответственно экономическая эффективность в первой группе по отношению ко второй составила 2 076 800 руб. (таблица 22).

Средний койко-день послеродовой госпитализации в группе с преимущественно ранней диагностикой ГСД составил 5,2 к/дня на 1 человека, что в перерасчете в рублях (по расчетной стоимости 1 к/дня за 2012 г.) на 100 человек составило 1 227 000 руб., а в группе с преимущественно поздней диагностикой ГСД он составил 6,5 к/дня, что в перерасчете в рублях на 100 человек составило 1 524 000 руб., соответственно экономическая эффективность в первой группе по отношению ко второй составила 307 000 руб.

Суммируя рассчитанные затраты видно, что при ранней диагностике ГСД и соответственно своевременно начатой коррекции в первой группе беременных по отношению ко второй экономия на 100 человек составляет 3 270 600 руб.

Таким образом ранняя диагностика и своевременная коррекция нарушения углеводного обмена за счет снижения затрат на дородовую госпитализацию, послеродовое наблюдение и реабилитацию новорожденного приводит к значительной экономической выгоде (таблица 22).

Проведена медико-экономическая оценка различных критериев диагностики ГСД при пассивном выявлении по месту жительства: ВОЗ 1999 г. и консенсус 2012 г (таблица 23).

Обращает на себя внимание, что при современном подходе к ГСД происходит увеличение затрат связанных с дородовой госпитализацией беременных и реабилитацией новорожденных. Это связано как с увеличением частоты выявляемости ГСД, так и рекомендуемыми сроками госпитализации

беременных с данным осложнением гестации: родоразрешение при ГСД целесообразно проводить не позднее 38-39 недель гестации [19].

Таблица 23 - Экономическая значимость различных критериев диагностики гестационного сахарного диабета (ВОЗ 1999 г. и консенсус 2012 г.)

Показатели	Стоимость одного события	ВОЗ 1999		Консенсус 2012 г.		Экономия, на 100 человек
		Кол-во событий / койко-дней на 100 человек	Стоимость на 100 пациентов, руб.	Кол-во событий / койко-дней на 100 человек	Стоимость на 100 пациентов, руб.	
ПГТТ 75 г	200	64,3	12 800	12,9	2 580	-10 220
Дородовая госпитализация	2360	1080	2 548 800	6500	15 340 000	12 791200
Послеродовая госпитализация	2360	650	1 524 000	5000	11 800 000	10 276 000
Реабилитация новорожденных	2033	509	1 199 000	3100	6 302 300	5 103 300
ИТОГО						28 160 280

Принимая во внимание увеличение необходимости в послеродовой реабилитации новорожденных от беременных с ГСД при новом подходе к данному осложнению, определяется важность и актуальность данной проблемы

Заблаговременная госпитализация беременных с выявленным ГСД, скрупулезное наблюдение, обследование и лечение в условиях стационара приводит к улучшению как акушерских, так и перинатальных исходов: достоверному увеличению срока родоразрешения ($p=0,002$), снижения удельного веса кесарево сечения и преждевременных родов (таблица 24). Учитывая проводимую в условиях стационара диетотерапию и мониторинг уровня гликемии, наблюдается значительное снижение потребности в инсулинотерапии (в 2,6 раза) и как следствие уменьшение формирования диабетической фетопатии (в 5,2 раза) и необходимости реанимационного пособия новорожденным.

Таблица 24 - Течение и исходы беременности у групп с различными критериями диагностики гестационного сахарного диабета

Показатель	ГСД по ВОЗ 1999 (n=98)	Консенсус 2012 г. (n=85)	P
Срок родов, недели (М)	37,5±0,2	38,2±0,2	0,002
Кесарево сечение	53(54,1%)	45(52,9%)	0,4
Преждевременные роды	19(19,4%)	9(10,6%)	0,08
Инсулинотерапия	30(30,6%)	10(11,7%)	<0,005
Фетопатия	43(43,8%)	7(8,3%)	<0,005
Интенсивная терапия	16(16,3%)	3(3,5%)	0,002

Таким образом можно сделать вывод, что не смотря на увеличение экономических затрат на ведение беременных с ГСД при современном подходе к данной проблеме, наблюдается значительное улучшение акушерских и перинатальных исходов, что значительно улучшает качество жизни после родоразрешения как женщины так и новорожденного а это является основным приоритетом современного перинатального акушерства.

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах:

1 Гестационный сахарный диабет: вопросы скрининга, диагностики и профилактики перинатальных осложнений: пособие для врачей / Е.Г.Дерябина, Н.В.Башмакова, Д.М.Ларькин, Т.А.Путилова, В.В.Ковалев, Т.Б.Третьякова, Н.Р.Шабунина-Басок, К.А.Измestьева, Г.В.Якорнова.- Екатеринбург, 2013.- 28 с.

2 Дерябина, Е.Г. Значение раннего скрининга гестационного сахарного диабета для исходов беременности / Е.Г.Дерябина, Д.М.Ларькин, Н.В.Башмакова // Актуальные проблемы современной эндокринологии: материалы III научно-практической конференции эндокринологов УрФО.- Екатеринбург, 2013.- С. 25-27.

3. Ларькин, Д.М. Преимущество ранней диагностики ГСД при оценке перинатальных исходов / Д.М.Ларькин // Репродуктивное здоровье в центре

внимания медицинского сообщества: материалы III Конгресса акушеров-гинекологов УрФО.- Екатеринбург, 2013.- С. 38.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У БЕРЕМЕННЫХ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ

Раннее выявление ГСД, и, следовательно, своевременная коррекция нарушений углеводного обмена способствуют оптимизации перинатальных исходов.

В начале нашей работы для диагностики ГСД мы пользовались критериями ВОЗ (1999г.), действующими в 2011 г. в нашей стране. Был проведен анализ факторов риска развития ГСД: избыточная масса тела (ИМТ >25 кг/м²) до беременности, возраст женщины старше 30 лет, наличие родственников I степени родства с СД, ГСД или другие нарушения углеводного обмена в анамнезе, рождение ребенка весом более 4000 г, рождение детей с врожденными пороками развития, мертворождение или привычное невынашивание беременности в анамнезе (2 и более самопроизвольных аборта в I и II триместрах), глюкозурия, быстрая прибавка массы тела, многоводие во время данной беременности [32].

Сочетание 4-х и более факторов риска (высокий риск ГСД) значительно чаще встречалось в случаях выявления заболевания (ОР=37,2, 95%ДИ=12,5-110,9; $p=0,02$). Но у 18,2% (8/44) пациенток с ГСД, выявленным с помощью ПТТГ в I триместре, факторы риска заболевания отсутствовали. Следовательно, к недостаткам критериев ВОЗ (1999г.) можно отнести тот факт, что проведение выборочного скрининга только у женщин с высоким риском ГСД ведет к недооценке истинной распространенности заболевания и поздней его диагностике.

Критерии диагностики ГСД, рекомендованные Российским национальным консенсусом в 2012 г., предлагают проводить скрининг всех беременных без деления на группы риска, но при этом они снижают уровень глюкозы плазмы натощак в любом сроке беременности до $< 5,1$ ммоль/л [1]. При этом они не учитывают группы риска ГСД, а тест с нагрузкой глюкозы считают целесообразным только в 24-28 недель.

В рамках проспективного исследования мы изучили возможные факторы риска формирования ГСД у беременных, имевших в первом триместре гликемию < 5,1 ммоль/л.

Была выявлена статистически значимая положительная ассоциация между риском формирования ГСД и возрастом вступления в беременность, ИМТ на момент постановки на учет, значением гликемии натощак, количеством родов в анамнезе и наличие замершей беременности в анамнезе.

Сопоставляя полученные нами данные с новыми критериями диагностики ГСД, мы считаем целесообразным дополнить алгоритм ранней диагностики ГСД выделением группы высокого риска развития ГСД (рисунок 5).

Нами были определены наиболее информативные показатели и доказано, что риск развития ГСД при беременности увеличивается с возрастом вступления в беременность старше 30 лет, особенно при сочетании с первой беременностью или многорожавших, при высоких значениях ИМТ при постановке на учет, уровне гликемии натощак приближенным к пороговому, наличия замершей беременности в анамнезе (таблица 20).

Таблица 25 - Коэффициенты корреляции r_s между развитием гестационного сахарного диабета и факторами риска по формированию данной патологии

Показатель	r_s	P
Возраст	0,3155	<0.0001*
ИМТ при постановке на учет	0,3729	<0.0001*
Первородящая	0,5320	<0.0001*
Количество родов в анамнезе	0,6380	<0.0001*
Замершая беременность	0,1386	<0.0001*
Гликемия натощак	0,6980	<0.0001*
Примечание: r_s - коэффициент корреляции Спирмана, * - статистически значимые различия		

При сборе анамнеза, физикальных методах обследования у пациентки определяли наличие или отсутствие факторов риска развития ГСД (возраст пациентки, паритет беременности, наличие в анамнезе рождения крупных детей, замершей беременности). При осмотре вычисляли прегестационный (на момент наступления беременности) индекс массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг)/рост²(м).

При постановке на учет определяли уровень гликемии натощак в венозной плазме крови на биохимическом автоматическом анализаторе «Sapphire 400» (фирма «Токуо Воеки», Япония). Забор венозной крови проводили в утренние часы до приема пищи.

На основании полученных данных вычисляли прогностический индекс F риска развития гестационного сахарного диабета по формуле:

$$F = 0,0453 * P1 + 0,0809 * P2 + 1,1598 * P3 + 0,7482 * P4 + 0,655 * P5 + 0,8917 * P6 + 0,1817 * P7 - 8,8595$$

где

P1 – возраст пациентки – лет;

P2 – прегестационный индекс массы тела – кг/м²;

P3 – первородящая – если беременность первая, то P3 = 0, если повторнородящая, то P3=1;

P4 – количество родов в анамнезе;

P5 – наличие регрессирующей беременности – если есть в анамнезе регрессирующая беременность, то P5 = 1, если нет, то P5 = 0;

P6 – уровень гликемии венозной плазмы натощак до 24 недель гестации – ммоль/л;

P7 – наличие рождения крупных плодов в анамнезе - если в анамнезе рождение крупного плода, то P7 = 1, если нет, то P7 = 0;

Const = -8.8595

и если значение полученного индекса F больше нуля, то прогнозируют повышенный риск развития ГСД при данной беременности, а если значение F меньше или равно нулю, то делают вывод об отсутствии этого риска у

беременной. Специфичность метода составляет 93,56%, чувствительность – 78,32%, эффективность – 89,20% (приоритетная справка по заявке на изобретение: № 2015116995 от 05 «мая» 2015 г. авторы: Ларькин Д.М. Башмакова Н.В. Дерябина Е.Г. Мазуров А.Д.).

Беременным, у которых гликемия натощак менее 5,1 ммоль/л, но есть высокий риск развития ГСД, мы рекомендовали диетотерапию (диета 9) в сочетании с физической активностью с 1 триместра, контроль уровня гликемии венозной плазмы натощак 1 раз в месяц. Если на фоне диеты при самоконтроле гликемия не повышается выше отрезных точек, то в сроке 24-28 недель, согласно рекомендациям консенсуса 2012 г. предварительно за 2 недели отменив диету 9, мы проводили ПГТТ с 75 г. глюкозы.

Полученное правило прогноза было проверено на экзаменационной выборке (n=48), в состав которой вошли беременные с низким риском (n=19), имеющие высокий риск по развитию ГСД и выполнявшие наши рекомендации (n=20) и беременные с высоким риском проигнорировавшие предложенные рекомендации (n=9). Доказана специфичность, чувствительность и эффективность метода.

Пример 1. Беременная В. 23 лет, прегестационный ИМТ=24 кг/м², первобеременная пациентка, гликемия венозной плазмы натощак 4,6ммоль/л.

$$F=0,0453*24 + 0,0809*23 + 1,1598*0 + 0,7482*0 + 0,655*0 + 0,8917*4,6 + 0,1817*0 - 8,8595=1,0872+1,8607+1,1598+0+0+4,101+0-8,8595=-1,8106. \mathbf{F} < \mathbf{0}.$$

Риск развития ГСД низкий. Пациентка при обычном рационе питания и физической активности продолжала наблюдение в женской консультации по месту жительства. В сроке 26 недель проведен ПГТТ, результаты в пределах референтных значений (гликемия венозной плазмы натощак 4,8ммоль/л, через 2 часа 7,5ммоль/л). В сроке 39 недель пациентка самостоятельно родила живую доношенную девочку весом 3200 г, длиной 50 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Послеродовый период без особенностей, пациентка выписана на 3-е сутки. Ребенок растет и развивается по возрасту.

Пример 2. Повторнобеременная пациентка В. 37 лет. Прегестационный ИМТ=30 кг/м², в анамнезе 3 родов, один из них крупным плодом (4120 г). Гликемия венозной плазмы натощак 4,9 ммоль/л.

$$F=0,0453*37+0,0809*30+1,1598*1+0,7482*2+0,655*0+0,8917*4,9+ 0,1817*1-8,8595=1,6761+2,427+1,1598+1,4964+0+ 4,3693+0,1817-8,8595= 2,45. \mathbf{F} > \mathbf{0}.$$

У пациентки имеется высокий риск по развитию ГСД, поэтому ей были рекомендованы самоконтроль глюкометром, диетотерапия с исключением легкоусвояемых углеводов, расширение физической активности. За время наблюдения, на фоне диеты, при самоконтроле уровень гликемии в пределах референтных значений. С 22 недель перешла на обычный рацион питания, для проведения 2-й фазы диагностики ГСД согласно принятому Российскому консенсусу 2012 г. [5]. В сроке 24 недели пациентке был проведен ПГТТ с 75 г глюкозы. По данным обследования был выявлен ГСД, продолжена диетотерапия, рекомендован самоконтроль. Показатели гликемии на фоне диетотерапии были в пределах целевых значений для беременных. В сроке 40 недель самостоятельно родила живого, доношенного мальчика весом 3700г, длиной 52 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Послеродовый период без особенностей, выписка домой на 3 сутки. Ребенок растет и развивается по возрасту.

Пример 3. Многорожавшая пациентка В., 42 лет. Прегестационный ИМТ=35 кг/м². В анамнезе 3 родов, регрессирующая беременность, гликемия венозной плазмы натощак при постановке на учет 5,0 ммоль/л.

$$F=0,0453*42+0,0809*35+1,1598*1+0,7482*3+0,655*1+0,8917*5,0+ 0,1817*0-8,8595=1,903+2,83+1,1598+2,2446+0,655+4,458+0-8,8595=4,39$$

$$\mathbf{F} > \mathbf{0}.$$

У пациентки имеется высокий риск по развитию ГСД. Рекомендованы самоконтроль, диета и режим физической активности, которые пациентка не соблюдала. Во втором триместре ПГТТ с 75 г. глюкозы не проведен (не явилась на прием). При плановом обследовании в III триместре (33 недели) выявлен ГСД по уровню гликемии венозной плазмы натощак (6,4 ммоль/л). С 35 недель по данным УЗИ выявлены признаки диабетической фетопатии (ДФ). В 37 недель в

связи с признаками прогрессирующей гипоксии плода по данным КТГ, формированием по УЗИ предполагаемых крупных размеров плода (4300-4400 г), отсутствием биологической готовности организма к родам, пациентка была родоразрешена способом операции кесарева сечения в экстренном порядке. Родился мальчик весом 4500 г, длиной 54 см, с оценкой по шкале Апгар 5/7 баллов. По состоянию новорожденного потребовался перевод и дальнейшее наблюдение в отделении ранней реабилитации новорожденных. Выписан ребенок на 14 сутки.

Таким образом, предложенный способ прогноза риска развития ГСД позволяет выявить соответствующую группу риска среди беременных до 24 недель гестации, имеющих гликемию венозной плазмы натощак менее 5,1 ммоль/л, для проведения у них профилактики развития ГСД с помощью диетотерапии и расширения физической активности и, следовательно, снижения вероятности осложненного течения беременности и неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов, характерных для данного заболевания.

При проведении исследования нами выявлена вероятность формирования ГСД в группе беременных с нормогликемией в первом триместре, которым согласно принятому консенсусу в настоящее время проведение ПГТТ с 75 г глюкозы в первом триместре не показано и может быть пропущено.

В связи с чем, при соблюдении предлагаемого нами алгоритма скрининга, мониторинга и профилактики нарушения углеводного обмена при беременности вычисляется возможность формирования ГСД по предложенному нами правилу прогноза в группе беременных с гликемией венозной плазмы натощак $<5,1$ ммоль/л, и при наличии высокого риска развития данного осложнения для проведения у них профилактики развития ГСД предлагается диетотерапии и оптимизация физической активности и, следовательно, снижения вероятности осложненного течения беременности и неблагоприятных перинатальных исходов, характерных для данного заболевания.

Алгоритм скрининга, мониторинга и профилактики нарушений углеводного обмена в первом триместре беременности с использованием правила прогноза развития нарушений углеводного обмена предложен на рисунке 14.



Рисунок 14 - Алгоритм ранней диагностики гестационного сахарного диабета (выявление группы риска по развитию ГСД)

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах

1. Дерябина, Е.Г. Роль раннего скрининга гестационного сахарного диабета для оптимизации перинатальных исходов / Е.Г.Дерябина, Н.В.Башмакова, Д.М.Ларькин // Акушерство и гинекология.- 2013.- № 9.- С. 13-17.

2. Дерябина, Е.Г. Значимость уровня гликемии первого триместра для прогноза неблагоприятных исходов беременности при гестационном сахарном диабете / Е.Г. Дерябина, Н.В. Башмакова, Д.М. Ларькин // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического Конгресса. – М., 2015. – С. 276.

3. Гестационный сахарный диабет. Что мы знаем о нем сегодня? : монография / под ред. Н.В.Башмаковой, Е.Г.Дерябиной.– Екатеринбург, 2015. – 124 с.

ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет является глобальной проблемой современной цивилизации. Жизнь в современном мегаполисе (постоянные стрессы, неправильное питание, низкая двигательная активность), потребление высокого уровня углеводов и жиров способствует развитию ожирения и метаболических нарушений. Кроме того, гестационный сахарный диабет является важной междисциплинарной проблемой, с которой встречаются акушеры-гинекологи, терапевты, кардиологи, эндокринологи, неонатологи и педиатры [5, 21, 29].

Проведя анализ и оценку полученных результатов при изучении проблемы гестационного сахарного диабета в акушерской практике, хочется отметить, что на сегодняшний день в вопросах диагностики данного состояния и прогнозирования перинатальных осложнений остается еще много нерешенных вопросов.

Несмотря на то, что понятие ГСД существует почти 50 лет, вокруг него и сегодня ведется много споров. Обсуждаются его клиническая значимость, оптимальные стратегии выявления и диагностики, задачи и методы соответствующего лечения, а в практике акушеров-гинекологов возникает сложная ситуация выбора тактики ведения беременности [9].

В связи с этим беременные с ГСД относятся к группе высокого риска развития перинатальных осложнений и заслуживают особого внимания при определении тактики ведения беременности, т.к. увеличивается вероятность возникновения тяжелых осложнений гестации и частоты абдоминального родоразрешения [2,18].

Результаты последних международных исследований по гестационному сахарному диабету позволили по-новому взглянуть на данную проблему [20, 38,104].

В связи с вышеизложенным нами была определена цель работы - улучшение акушерских и перинатальных исходов у пациенток с гестационным сахарным диабетом путем оптимизации раннего скрининга нарушений углеводного обмена у беременных в первом триместре.

Для решения поставленной цели было проведено исследование 700 беременных в первом триместре с гестационным сахарным диабетом, вставших на учет в одну из женских консультаций крупного индустриального района г. Екатеринбурга.

Отбор пациенток для исследования осуществлялся согласно критериям включения и исключения.

В многочисленных исследованиях, посвященных проблеме гестационного сахарного диабета, установлена прямая связь данного заболевания с неблагоприятными исходами беременности [20, 74, 38, 96]. Причем частота и тип данных акушерских осложнений не противоречат данным, полученным в результате нашего исследования. Ранняя диагностика данного заболевания и эффективная терапия позволит сократить частоту неблагоприятных исходов беременности.

По данным современной литературы, у 20-50% женщин, перенесших ГСД, заболевание рецидивирует и при последующей беременности. ГСД является фактором риска развития отдаленных последствий, как для женщины, так и для ее ребенка: ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний [17, 18,22, 123,124,125], а у 25-75% - через 16-20 лет после родов развивается манифестный СД [7,8].

В результате проведенной нами работы выявлено, что в общей популяции акушерский анамнез был отягощен самопроизвольным выкидышем у 12,6%, замерзшей беременностью - 4,6%, медицинским абортom - 32,5% из них 2 и более прерываний имели 36%. Рождение крупного плода в предыдущих родах было у 3,1%, самопроизвольный выкидыш - у 12,7%, возраст старше 30 лет - у 33,3%. Отсутствие факторов риска ГСД, что является низким риском развития данной патологии, было у 30% (210 из 700), но более половины из обследованных женщин имели сочетание нескольких факторов риска: средний риск (1-3 фактора)

развития ГСД был у 67,0% (469 из 700), высокий (сочетание 4-х и более факторов) - у 3,0% (21 из 700).

В изучаемой популяции жительниц современного мегаполиса частота рождения крупных новорожденных составила 19,9%. Средний возраст пациенток с рождением крупного плода составил $28,66 \pm 0,45$ лет, в группе с нормальным весом новорожденного - $27,55 \pm 0,21$ лет ($p=0,02$), что может указывать на увеличение вероятности рождения крупного плода с повышением возраста матери.

Достоверно чаще рождение крупного новорожденного происходило в группе 30-35 лет ($p=0,001$) и значительно реже в группе менее 25 лет ($p=0,02$);).

Средний прегравидарный ИМТ в группе с крупным новорожденным составил $24,42 \pm 0,54$ кг/м², в группе с нормальным весом новорожденного он достоверно меньше $22,8 \pm 0,19$ кг/м² ($p=0,001$).

При анализе уровня гликемии венозной плазмы натощак средняя гликемия в группе с рождением крупного новорожденного составила $5,04 \pm 0,08$ ммоль/л, а в группе с нормальным весом новорожденного она составила $5,02 \pm 0,02$ ммоль/л. ($p=0,38$).

Распространенность ГСД в мировой популяции варьирует от 1 до 25,5 %, но в среднем составляет 7%. (2010 г.) При проведении нами сплошного скрининга по критериям ВОЗ 1999 г. распространенность ГСД на модели г. Екатеринбурга составила 6,4% (45 из 700). У большинства обследованных беременных ГСД был диагностирован в первом триместре – 73,3% (33/45), во втором – 15,6% (7/45), в третьем – 11,1% (5/45), таким образом, в данной группе имело место преимущественно ранняя диагностика ГСД.

Мы выявили, что за первые два года работы (2013-2014 гг.) по новым критериям диагностики Российского национального консенсуса «Гестационный сахарный диабет; диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (2012 г.) частота выявления ГСД в Свердловской области увеличилась в 6,8 раз по сравнению с 2011-2012 гг. Рассмотрев исследуемую группу беременных с позиции новых критериев диагностики принятых в настоящий момент,

распространенность ГСД по ретроспективному анализу также увеличилась примерно в 6,7 раза.

В группе с ранней диагностикой ГСД (ВОЗ 1999 г.) достоверно чаще встречались беременные в возрасте старше 30 лет ($p < 0,005$), с ИМТ больше $29,9 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,001$). Эти результаты совпадают с данными научной литературы, где средний возраст пациенток с ГСД также был больше 30 лет [27]. При ожирении беременность имеет отягощенное течение в 45–96,5% [34, 61]. По данным зарубежной литературы [156] установлена ассоциация преэклампсии, диагностированной у 9,6% пациенток с ГСД, с ожирением.

Статистически значимыми также являются отягощенная наследственность по сахарному диабету ($p = 0,05$), наличие мертворождения и плода с врожденным пороком развития ($p = 0,005$), наличие самопроизвольного выкидыша в анамнезе ($p < 0,001$) и рождение крупного новорожденного в предыдущих родах ($p = 0,01$). Статистически значимое отличие в данных группах было по паритету беременности - у беременных с выявленным ГСД преобладали повторнородящие и повторнородящие пациентки ($p = 0,03$).

Средний риск (1-3 факторов) имели 71,1% беременных с выявленным ГСД, высокий риск (более 4-х факторов) у 11,1% (5 из 45), что имеет достоверное отличие по сравнению с беременными с нормогликемией ($p < 0,001$). Однако у 17,8% беременных с выявленным ГСД отсутствовали факторы и они относились к группе низкого риска, что говорит о том, что отсутствие факторов риска по развитию ГСД не исключает возможность развития данной патологии и диктует необходимость проведения скрининга ГСД всем беременным.

Сравнивая течение беременности пациенток с ГСД и здоровых беременных, статистически значимых отличий по наличию осложнений гестации, сроку и способу родоразрешения, не выявлено. Это говорит о том, что ранняя диагностика и своевременная коррекция нарушений углеводного обмена ведет к улучшению течения беременности и снижает вариант развития осложнений до среднепопуляционных.

Срок диагностики данной патологии при проведении активного скрининга был значительно раньше и составил $13,7 \pm 0,96$ недель, тогда как во второй группе он составил $27,7 \pm 0,78$ недель, что имело достоверное отличие $p < 0,01$. Выявление ГСД в 1 группе проведено преимущественно в 1 триместре (73,3%), а во второй группе имелась преимущественно поздняя диагностика данного нарушения углеводного обмена: 34,0% постановка диагноза во 2-м триместре и 63,9% в 3-м триместре

В группах с ранней и поздней диагностикой по критериям ВОЗ 1999 г. достоверного отличия по среднему возрасту и прегравидарному ИМТ не выявлено.

В группе с преимущественно поздней диагностикой ГСД по отношению к группе с ранней диагностикой в 1,4 раза чаще встречались беременные с возрастом старше 30 лет ($p = 0,004$), наличие в анамнезе рождения крупного плода в предыдущих родах встречалось чаще в 2,2 раза, многоводия в 2,1 раза, мертворождение и пороки развития в 1,8 раза, в 2,6 раза чаще встречались беременные с хронической артериальной гипертензией.

При распределении беременных по группам риска развития ГСД с учетом совокупности факторов риска развития данной патологии, достоверно больше присутствовали беременные с высоким риском ГСД, который реализовался при настоящей беременности ($p = 0,006$).

Срок диагностики данной патологии в первой группе был значительно раньше по сравнению со второй и составил $13,7 \pm 0,96$ недель, тогда как во второй группе он составил $27,7 \pm 0,78$ недель, что имело достоверное отличие $p < 0,01$ (34,0% постановка диагноза во 2-м триместре и 63,9% в 3-м триместре).

Течение беременности в группе с ранней диагностикой достоверно реже осложнялось хронической фетоплацентарной недостаточностью ($p = 0,01$), и несколько реже она реализовалась в задержку развития плода ($p = 0,03$).

В группе беременных с преимущественно ранней диагностикой ГСД не отмечено развития преэклампсии, тогда как во второй группе у 12% течение беременности осложнилось умеренной, а у 7% тяжелой преэклампсией.

Коррекция углеводного обмена с применением инсулина достоверно реже проводилась в группе с ранней диагностикой, чем у беременных из второй группы, при одинаковых подходах к назначению инсулинотерапии ($p=0,001$).

Достоверно отличалась у данных групп необходимость дородовой госпитализации: 24,4% в первой группе и 87,5% во второй группе ($p<0,005$).

Сравнивая оценку состояния новорожденных из групп с преимущественно ранней и поздней диагностикой ГСД, найдено, что средний вес детей при рождении имел незначительное отличие: 3504 ± 508 г в первой группе и во второй - $3308,7\pm 696$ г ($p=0,046$), что можно связать с более ранним сроком родоразрешения и преимущественно осложненным течением беременности (ХФПН, ЗВРП, преэклампсия и т.д.), фетопатия встречалась значительно реже ($p<0,005$), при том, что по наличию макросомии достоверного отличия не получено ($p=0,12$).

Все роды в группе с ранней диагностикой по оценкам неонатологов признаны срочными, что достоверно отличалось от 2-й группы, где количество преждевременных родов составило 19,4% ($p=0,001$).

По среднему уровню гликемии новорожденных в исследуемых группах достоверного отличия не выявлено ($2,7\pm 0,8$ ммоль/л против $2,9\pm 0,5$; $p=0,18$), при этом по наличию гипогликемических состояний (снижение концентрации глюкозы в крови до значений ниже 2,2 ммоль/л) выявлено статистически значимое отличие: в первой группе гипогликемия у диагностирована у 6,7% новорожденных, тогда как во второй группе данное состояние встречалось у 25,5% новорожденных ($p=0,004$).

Выявлено статистически значимое отличие по необходимости реабилитации после родоразрешения на втором этапе выхаживания новорожденных от беременных из первой группы, которые составили 8,9%, по отношению к новорожденным из второй группы, составивших 46,9% ($p=0,01$), что указывает на менее благоприятные исходы для новорожденных при поздней диагностике ГСД и соответственно несвоевременной коррекции углеводного обмена при беременности. Суммируя полученную экономическую эффективность

видно, что при ранней диагностике ГСД и соответственно своевременно начатой коррекции в первой группе беременных по отношению ко второй экономия на 100 человек составляет 3 270 600 руб.

Таким образом, раннее выявление ГСД при аналогичном подходе к диагностике данной патологии позволяет улучшить течение беременности (снижение вероятности формирования ХФПН, ЗВРП, преэклампсии), позволяет проведение родоразрешение в более доношенном сроке, что ведет к улучшению перинатальных исходов.

Анализируя течения беременности, способ и срок родоразрешения у пациенток с активным скринингом ГСД по критериям ВОЗ 1999 г. и критерия консенсуса 2012 г., можно сделать вывод, что при внедрении новых критериев в подходе к ГСД, произошло значительное увеличение распространенности ГСД в популяции (в 6.7 раз), снижение среднего возраста при выявлении данной патологии - $30,9 \pm 5,3$ лет, что достоверно отличается ($p=0,003$) и указывает на то, что по новым критериям ГСД выявляется и у более молодого репродуктивного слоя населения.

При оценке прегравидарного ИМТ статистически значимые отличия были в группах с дефицитом массы тела ($p=0,001$) и с нормальными показателями веса ($p=0,04$).

По наличию факторов риска развития ГСД статистически значимые отличия были только по наличию привычного невынашивания (26,7% против 10,6%; $p=0,01$), по другим факторам отличия не выявлено. Так же при оценке гликемии венозной плазмы натощак достоверного отличия не получено ($p=0,44$), а по цифрам гликемии после нагрузки есть статистически значимое отличие: в группе беременных с ГСД диагностированных по критериям ВОЗ 1999 г. она достоверно выше по сравнению с группой беременных с ГСД, верифицированных по критериям согласно консенсусу 2012 г. ($9,14$ ммоль/л против $7,9$ ммоль/л; $p=0,02$). Достоверно чаще в группе с критериями 2012 г. встречались первородящие пациентки ($p=0,02$).

При распределении беременных по совокупности факторов риска ГСД на группы риска развития данной патологии статистически значимого отличия не выявлено.

Средний гестационный срок выявления ГСД группе с критериями диагностики 2012 г. $24,6 \pm 0,9$ недель ($p < 0,005$), это указывает на то, что переходе на новые критерии диагностики по уровню гликемии $\geq 5,1$ ммоль/л преимущественно срок выявления ГСД - второй триместр. Обращает на себя внимание, что при проведении активного скрининга с применением ПГТТ по критериям ВОЗ 1999 г. в 2.9 раза чаще ГСД выявлялся в первом триместре, чем у беременных с ГСД по критериям 2012 г. (73,3% против 24,7 %; $p = 0,005$), и реже во втором и третьем триместрах.

Течение беременности у групп с различными критериями диагностики ГСД статистически значимого отличия по наличию осложнения гестации не выявлено, однако видно, что частота развития фетоплацентарной недостаточности и преэклампсии несколько выше во второй группе, чем в первой, это можно связать с тем, что в 2012 только начался переход к новым критериям диагностики ГСД, в связи с чем, начало коррекции нарушения углеводного обмена носило несколько отсроченный характер, по причине чего формировались данные осложнения.

Обращает на себя внимание значительное увеличение необходимости в дородовой госпитализации в группе с критериями диагностики ГСД согласно консенсусу 2012 г. по отношению к беременным из группы с критериями ВОЗ 1999 г. (77,6% против 24,4%). Это связано с тем, что при новых критериях диагностики ГСД также увеличилась и распространенность, а согласно приказу о маршрутизации все беременные с данным осложнением гестации подлежат обязательной дородовой госпитализации.

При проведении данного исследования доказана возможность формирования ГСД у беременных с нормогликемией, при наличии сочетания факторов риска развития нарушения углеводного обмена. Предложенный способ прогноза риска развития ГСД позволяет выявить соответствующую группу риска среди беременных до 24 недель гестации, имеющих гликемию венозной плазмы

натощак менее 5,1 ммоль/л, для проведения у них профилактики развития ГСД с помощью диетотерапии и расширения физической активности и, следовательно, снижения вероятности осложненного течения беременности и неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов, характерных для данного заболевания.

Соблюдение предложенного нами усовершенствованного алгоритма скрининга, мониторинга и профилактики нарушения углеводного обмена при беременности с использованием правила прогноза формирования ГСД, проводится оценка вероятности формирования ГСД в группе беременных с гликемией венозной плазмы натощак $<5,1$ ммоль/л, и при наличии высокого риска развития данного осложнения для проведения у них профилактики развития ГСД предлагается диетотерапии и оптимизация физической активности и, следовательно, снижения вероятности осложненного течения беременности и неблагоприятных перинатальных исходов, характерных для данного заболевания.

Следует отметить, что вне зависимости от критериев диагностики ГСД, раннее выявление и своевременная коррекция нарушения углеводного обмена приводит к значительному улучшению акушерских и перинатальных исходов, а также приводит к значительной медико-экономической эффективности в виде снижения затрат на терапию осложнений гестации и послеродовую реабилитацию новорожденных.

Проведя анализ и оценку проведенных исследований и полученных результатов при изучении проблемы гестационного сахарного диабета в акушерской практике, хочется отметить, что на сегодняшний день в вопросах диагностики данного состояния и прогнозирования перинатальных осложнений у этого контингента больных остается еще немало нерешенных вопросов

В результате проведенного нами исследования выявлены наиболее информативные критерии развития гестационного сахарного диабета, проведена комплексная оценка значения данных факторов, взаимосвязь срока диагностики и наличия перинатальных и акушерских осложнений, а также экономическая эффективность ранней диагностики.

В ходе проведения исследования был обозначен ряд вскрывшихся проблем, которые требуют углубленного изучения и открывают перспективы проведения дальнейших исследований над совершенствованием критериев диагностики гестационного сахарного диабета, оптимизации алгоритма обследования беременных первого триместра для ранней диагностики и своевременной коррекции нарушения углеводного обмена.

Материалы данной главы опубликованы в следующих работах

1. Дерябина, Е.Г. Значимость уровня гликемии первого триместра для прогноза неблагоприятных исходов беременности при гестационном сахарном диабете / Е.Г. Дерябина, Н.В. Башмакова, Д.М. Ларькин // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического Конгресса. – М., 2015. – С. 276.

2. Гестационный сахарный диабет. Что мы знаем о нем сегодня? : монография / под ред. Н.В.Башмаковой, Е.Г.Дерябиной.– Екатеринбург, 2015. – 124 с.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность гестационного сахарного диабета, по критериям ВОЗ (1999 г.), в современной популяции беременных жительниц мегаполиса при проведении активного скрининга составила 6,4% из них в первом триместре выявлено 73,3%, во втором 15,6% и в третьем 11,1% случаев данного осложнения гестации.

2. Наиболее информативные критерии развития гестационного сахарного диабета: возраст пациентки; прегестационный индекс массы тела; паритет, наличие замершей беременности и количество родов в анамнезе; уровень гликемии венозной плазмы натощак до 24 недель гестации; наличие рождения крупных плодов в анамнезе. Наиболее значимым фактором формирования перинатальных осложнений при гестационном сахарном диабете является его поздняя диагностика и, соответственно, несвоевременно начатая коррекция гипергликемии.

3. При ранней диагностике гестационного сахарного диабета и своевременной коррекции гипергликемии отмечается значительное улучшение акушерских и перинатальных исходов в виде снижения частоты фетоплацентарной недостаточности в 1,7 раз, абдоминального родоразрешения в 9,1 раз, фетопатии в 3,3 раза.

4. Ранняя диагностика и своевременная коррекция нарушения углеводного обмена приводит к снижению экономических затрат на дородовую и послеродовую госпитализацию и реабилитацию новорожденных в 2,6 раз.

5. Способ прогноза развития нарушения углеводного обмена в первом триместре у беременных с нормогликемией, основанный на сочетании наиболее информативных факторов риска развития гестационного сахарного диабета и предложенный алгоритм ранней диагностики и профилактики данного осложнения гестации позволяют значительно улучшить акушерские и перинатальные исходы.

Практические рекомендации

1. При постановке на учет в женскую консультацию необходимо осуществить сбор анамнестических данных (возраст пациентки; прегестационный индекс массы тела; паритет и количество родов в анамнезе; наличие замершей беременности; уровень гликемии венозной плазмы натощак до 24 недель гестации; наличие рождения крупного плода в анамнезе), что позволяет выявить наличие наиболее информативных факторов риска развития гестационного сахарного диабета у беременных с нормогликемией (гликемия венозной плазмы натощак менее 5,1 ммоль/л).

2. Проводится определение гликемии венозной плазмы натощак. При уровне гликемии $\geq 5,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л диагностируют гестационный сахарный диабет, при гликемии $\geq 7,0$ ммоль/л. исключают манифестный сахарный диабет и дальнейшее ведение осуществляют согласно принятому протоколу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». У беременных с нормогликемией применяют правила прогноза формирования гестационного сахарного диабета для распределения на группы с низким и высоким риском развития данного осложнения гестации.

3. Беременные с низким риском развития нарушений углеводного обмена наблюдаются в соответствии с Приказом Минздрава России от 12 ноября 2012г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»». В сроке 24-28 нед. согласно принятому протоколу им проводится пероральный глюкозо-толерантный тест с 75 г. глюкозы.

4. Беременным с высоким риском развития данного осложнения для проведения у них профилактики развития гестационного сахарного диабета рекомендуется диета 9, самоконтроль уровня гликемии и оптимизация физической активности для снижения вероятности осложненного течения беременности и неблагоприятных перинатальных исходов, характерных для

данного заболевания. За 2 недели до предполагаемого перорального глюкозо-толерантного теста с 75 г. глюкозы (с 22 нед.) - диета с уменьшением легкоусвояемых углеводов отменяется для достоверности проведения данного обследования.

5. После проведения перорального глюкозо-толерантного теста с 75 г. глюкозы при установке диагноза гестационный сахарный диабет по современным критериям, дальнейшее лечение и наблюдение ведется в соответствии с принятым Российским консенсусом "Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение и послеродовое наблюдение" от 2012 г. При нормогликемии - дальнейшее ведение согласно приказу от 12 ноября 2012 г. N 572н об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология». Однако беременным, имеющим нормальные показатели гликемии при проведении теста, но имеющий высокий риск формирования гестационного сахарного диабета, для профилактики акушерских и перинатальных осложнений рекомендовано и в дальнейшем соблюдение диеты с ограничением углеводов и оптимизация физической активности для снижения вероятности осложненного течения беременности и неблагоприятных перинатальных исходов.

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ГСД	– гестационный сахарный диабет
ГЛЮТ	– глюкозные транспортеры
ЗВРП	– задержка внутриутробного развития плода
ИМТ	– индекс массы тела
МКБ 10	– международная классификация болезней 10-го пересмотра
ПГТТ	– пероральный глюкозо-толерантный тест с 75 г глюкозы
ПЛ	– пролактин
СД	– сахарный диабет
ХФПН	- хроническая фетоплацентарная недостаточность
ADA	– американская диабетологическая ассоциация
HAPO	– Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes - гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности
HbA _{1c}	– гликированный гемоглобин
IADPSG	– International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups - международная ассоциация групп по изучению диабета и беременности
IDF	– международная диабетологическая федерация

Список литературы

1. Андреева, Е.В. Состояние фетоплацентарной системы при гестационном сахарном диабете / Е.В. Андреева, Ю.Э. Доброхотова, М.В. Юшина // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. - Москва, 2008. – С. 11.
2. Акушерство: нац. руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1200 с.
3. Бабиянц, А.Я. Динамика показателей мозгового кровотока детей первого года жизни, рожденных женщинами с сахарным диабетом / А.Я. Бабиянц, А.А. Афонин // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 31-34.
4. Баева, И.Ю. Возможности дородовой диагностики крупного плода (обзор литературы) / И.Ю. Баева, И.И. Каган, О.Д. Константинова // Вестник новых мед. технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 226-229.
5. Березницкая, А.Г. Ошибки ведения первого триместра беременности у пациенток с сахарным диабетом / А.Г. Березницкая, К.В. Воронин // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2 (1). – С. 24-25.
6. Боровиков, И.П. Популярное введение в программу Statistica / И.П. Боровиков. – Москва : Наука, 2000. – 269 с.
7. Бочарова, Л.С. Мониторинг новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом / Бочарова, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 2, № 2. – С. 89-94.
8. Бурумкулова, Ф.Ф. Экстракорпоральное оплодотворение и гестационный сахарный диабет : новая проблема / Бурумкулова, Ф.Ф. Лукашенко, С.Ю. Петрухин, В.А. Капустина, М.В. // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 1. – С. 73-76.

9. Бурумкулова, Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты / Ф.Ф. Бурумкулова // Междунар. эндокринологический журн. – 2011. – Т. 3. – С. 35.
10. Бурумкулова, Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра / Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин // Терапевтический архив. - 2014. - Т. 86, № 10. - С. 109-115.
11. Бурумкулова, Ф.Ф. Роль гипергликемии в формировании диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете / Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин, Ю.Б. Котов [и др.] // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий : сб. тез. VII Всерос. диабетологического конгресса. - Москва, 2015. – С. 273.
12. Ведмедь, А.А. Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных у пациенток с гестационным сахарным диабетом / А.А. Ведмедь, Е.В. Шапошникова // Вестн РУДН. – 2009. - № 7. – С. 348-351.
13. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. – Москва : Медиа Сфера, 2001. – 392 с.
14. Гафарова, Е.А. Новый подход к своевременной диагностике сахарного диабета во время беременности / Е.А. Гафарова // Практическая медицина. – 2014. – № 3 (79). – С. 41-45.
15. Гестационный сахарный диабет : факторы риска, показатели гормонального баланса и липидного обмена / Н.В. Трусова, А.С. Аметов, А.Е. Мурашко [и др.] // Русский мед. журн. – 1998. – Т. 6, № 12. – С. 764-770.
16. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – Москва : Практика, 1998. – 459 с.
17. Григорян, О.Р. Современные аспекты гестационного сахарного диабета : патофизиология, скрининг, диагностика и лечение / О.Р. Григорян, Е.В. Шереметьева, Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции. - 2011. - № 1. – С. 98-105.

18. Гурьева, В.М. Осложнения беременности у женщин с сахарным диабетом и возможности их коррекции / В.М. Гурьева, Ф.Ф. Бурумкулова, Т.С. Будыкина [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 37. – С. 24-31.
19. Дедов, И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений / И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2013. – № 3 (60). – С. 4-10.
20. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 2-72.
21. Дедов, И.И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И.И. Дедов, В.И. Краснопольский, Г.Т. Сухих [и др.] // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 4-10.
22. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - Москва, 2013. – Вып. 6. - 120 с.
23. Дементьева, Г.М. Оценка физического развития новорожденных: пособие для врачей / Г.М. Дементьева. – Москва, 2000. – 25 с.
24. Дерябина, Е.Г. Проблемы скрининга гестационного сахарного диабета в современном мегаполисе / Е.Г. Дерябина, Н.В. Башмакова, Д.М. Ларькин // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 6. – С. 49-51.
25. Джобава, Э. М. Гестационный сахарный диабет – болезнь популяции. Медикаментозная терапия угрозы прерывания беременности и углеводный обмен / Э. М. Джобава, К. Р. Некрасова, Ю. Э. Доброхотова // Акуш.-гинекол. и репрод. – 2013. – № 7 (1). – С. 31–36.
26. Евсюкова, И.И. Сахарный диабет: беременные и новорожденные / И.И. Евсюкова, Н.Г. Кошелева. - 2-е изд. перераб. и доп. – Москва : Миклош 2009. – 271 с.

27. Зухурова, Н.К. Влияние сахарного диабета на течение беременности, родов и состояние новорожденных / Н.К. Зухурова, Б.Б. Негматжанов, С. Аль Хури [и др.] // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2010. - № 1-2. – С. 12-15.
28. Краснопольский, В.И. Антенатальная ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии и макросомии / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 87-93.
29. Краснопольский, В.И. Гестационный сахарный диабет – новый взгляд на старую проблему / В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова // Акушерство и гинекология. – 2010. - № 2. - С. 36 – 40.
30. Михалев, Е.В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом / Е.В. Михалев, О.М. Шанина, Т.В. Саприна // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 78-86.
31. Некрасова, К.Р. Гестационный сахарный диабет-болезнь популяции. медикаментозная терапия угрозы прерывания беременности и углеводный обмен (обзор литературы) / К.Р. Некрасова, А.В. Ван, А.С. Галкина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 31-35.
32. Никифоровский, Н.К. Особенности течения беременности и родов у пациенток с различной гестационной прибавкой массы тела / Н.К. Никифоровский, В.Н. Покусаева, И.В.Нечаевская // Мать и дитя : материалы XI Всерос. науч. форума. - Москва, 2011. - С. 163.
33. Ордынский, В.Ф. Сахарный диабет и беременность. Пренатальная ультразвуковая диагностика / В.Ф. Ордынский. – Москва : Видар-М, 2010. - 212 с.

34. Петрухин, В.А. Распространенность гестационного сахарного диабета в Московской области: результаты скрининга / В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова, Т.В. Титова [и др.] // Рос. вестн. акушера- гинеколога. – 2012. - № 4. - С. 81-84.
35. Сметанина, С.А. Распространенность нарушений углеводного обмена у женщин Крайнего Севера в период гестации / С.А. Сметанина, Л.А. Суплотова, Л.Н. Бельчикова // Материалы V Всероссийского диабетологического конгресса. - Москва, 2010. - С. 462.
36. Сухих, Г.Т. Переход на новый уровень ведения гипертензивных и метаболических осложнений при беременности: современные критерии диагностики гестационного сахарного диабета / Г.Т. Сухих, В.И. Краснопольский, Н.К. Рунихина [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 3. - С. 4-9.
37. Таджиева, В.Д. Роль скрытых форм сахарного диабета (СД) в невынашивании беременности / В.Д. Таджиева, Н.Г. Тетерина, Ф.А. Измайлова [и др.] // Материалы I Регионального научного форума "Мать и Дитя". – Казань, 2007. – С. 152.
38. Тиселько, А.В. Прогностическое значение гликемии натощак $\geq 5,1$ ммоль/л в оценке углеводного обмена у беременных / А.В. Тиселько, В.В. Потин, Н.В. Боровик [и др.] // Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий : сб. тез. VII Всерос. диабетологического конгр. / ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России; ОО "Российская Ассоциация Эндокринологов"; Министерство здравоохранения Российской Федерации. - Москва, 2015. - С. 283.
39. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 377 с.

40. Флетчер, Р. Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер ; пер. с англ. – Москва : Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
41. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии беременных / М.М. Шехтман. – Москва : Триада Х, 2005. – 816 с.
42. Эндокринология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 752 с.
43. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – Санкт-Петербург : ВМедФ, 2002. – 266 с.
44. Якорнова, Г.В. Особенности ранней адаптации детей от матерей с гестационным сахарным диабетом / Г.В. Якорнова, Н.В. Башмакова, О.И. Колтунова [и др.] // Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий : сб. тез. VII Всерос. диабетологического конгр. / ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России ; ОО "Российская Ассоциация Эндокринологов" ; Министерство здравоохранения Российской Федерации. - Москва, 2015. - С. 287.
45. Acosta, J.C. Gestational diabetes mellitus alters maternal and neonatal circulating endothelial progenitorcell subsets / J.C. Acosta, D.M. Haas, C.K. Saha [et al.] // Am. J. ObstetGynecol. – 2011. – Vol. 204. – P. 258-254.
46. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38. – P. S77-S79. – Suppl. 1.
47. Bao, W. Long-term risk of type 2 diabetes mellitus in relation to BMI and weight change among women with a history of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study / W. Bao, E. Yeung, D.K. Tobias [et al.] // Diabetologia. – 2015. – Vol. 58, № 6. – P. 1212-1219.

48. Black, M.H. Response to Comment on: Black The Relative Contribution of Prepregnancy Overweight and Obesity, Gestational Weight Gain, and IADPSG-Defined Gestational / M.H. Black, D.A. Sacks, A.H. Xiang [et al.] // *Diabetes care.* – 2013. – Vol. 36, № 8. – P. 56–62.
49. Blumer, I. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / I. Blumer, E. Hadar, D.R. Hadden [et al.] // *Clin Endocrinol Metab.* – 2013. - Vol. 98. - P. 4227-4249.
50. Catalano, P.M. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes / P.M. Catalano, H. McIntyre, D. Cruickshank [et al.] // *Diabetes care.* – 2012. – Vol. 35, № 4. – P. 780-786.
51. Colagiuri, S. Strategies for implementing the WHO diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy / S. Colagiuri, M. Falavigna, M.M. Agarwal [et al.] // *Diabetes research and clinical practice.* – 2014. – Vol. 103, № 3. – P. 364-372.
52. Crower, C.A. Effect of treatment gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes / C.A. Crower, J.E. Hiller, J.R. Moss // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2477-2486.
53. Davis, E.F. Preeclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies / E.F. Davis, L. Newton, A.J. Lewandowski [et al.] // *ClinSci (Lond).* – 2012. – Vol. 123. – P. 53-72.
54. De Valk, H. Physical and mental development during the first 9 years of life of children born to women with gestational diabetes mellitus 2009 / H. De Valk, G. van Meerkerk, G. Visse // *Abstracts of the 5 Th International Symposium on Diabetes and Pregnancy.* - Sorrento, 2009. - P. 358.
55. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. – Geneva: WHO, 1999.- 145 p.

56. Desoye, G. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network / G. Desoye, S. Hauguel-de Mouzon // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, № 2. - P. 120–126.
57. Ferrara, A. Elevations in pregnancy plasma glucose levels below the National Diabetes Data group thresholds for gestational diabetes mellitus are associated with an increase risk of neonatal macrosomia, hypoglycemia and hyperbilirubiemia / A. Ferrara, N.S. Weiss, M.M. Hedderson // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50. – P. 298-306.
58. Ferrara, A. The comparative effectiveness of diabetes prevention strategies to reduce postpartum weight retention in women with gestational diabetes mellitus: the Gestational Diabetes' Effects on Moms (GEM) cluster randomized controlled trial / A. Ferrara, M.M. Hedderson, S.D. Brown // *Diabetes care*. – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 65-74.
59. Forbes, S. A history of previous gestational diabetes mellitus is associated with adverse changes in insulin secretion and VLDL metabolism independently of increased intrahepatocellular lipid / S. Forbes, I.F. Godsland, S.D. Taylor-Robinson [et al.] // *Diabetologia*. – 2013. – Vol. 56, № 9. – P. 2021-2033.
60. Freinkel, N. The Banting lecture: pregnancy and progeny / N. Freinkel // *Diabetes*. – 1980. – Vol. 29. – P. 1357–1359.
61. Gabbe, S.G. *Obstetrics: normal and problem pregnancies* / S.G. Gabbe, J.R. Niebyl, J. Leigh Simpson [et al.]. – Philadelphia : Elsevier Health Sciences, 2012. – 864 p.
62. Garamvölgyi, Z. Increased circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) levels in gestational diabetes mellitus: a pilot study / Z. Garamvölgyi, Z. Prohászka, Jr. J. Rigó [et al.] // *Cell Stress and Chaperones*. – 2015. – Vol. 20, № 4. - P. 257-281.
63. Gauster, M. The placenta and gestational diabetes mellitus / M. Gauster, G. Desoye, M. Tötsch [et al.] // *Current diabetes reports*. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 16-23.

64. Getachun, D. Gestational diabetes in the USA: temporal trends 1989 through 2004 / D. Getachun, C. Nath, C.V. Anath [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198. – P. e1-e5.
65. Getahun, D. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies / D. Getahun, M.J. Fassett, S.J. Jacobsen // *Am. J. of obstetrics and gynecology.* – 2010. – Vol. 203, № 5. – P. 467.
66. Gibson, K.S. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus / K.S. Gibson, T.P. Waters, P.M. Catalano // *Obstetrics & Gynecology.* – 2012. – Vol. 119, № 3. – P. 560-565.
67. Grant, W.B. Comment on: Bardenheier et al. Variation in Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Among Hospital Discharges for Obstetric Delivery Across 23 States in the United States / W.B. Grant // *Diabetes care.* – 2013. – Vol. 36, № 7. – P. 1209–1214.
68. Group, I. D. F. D. A. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013 / I. D. F. D. A. Group // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2015. – Vol. 109, № 3. – P. 461-465.
69. Guines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. - Washington (DC): National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), 2011. - 104 p.
70. Gunderson, E.P. History of Gestational Diabetes Mellitus and Future Risk of Atherosclerosis in Mid-life: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study / E.P. Gunderson, V. Chiang, M. Pletcher [et al.] // *J. of the American Heart Association.* – 2014. – Vol. 3, №. 2. – P. e000490.
71. Gunderson, E.P. The Role of Lactation in GDM Women / E.P. Gunderson // *Clinical obstetrics and gynecology.* – 2013. – Vol. 56, № 4. – P. 844-852.
72. Hernandez, T.L. Women with gestational diabetes mellitus randomized to a higher–complex carbohydrate/low-fat diet manifest lower adipose tissue insulin

resistance, inflammation, glucose, and free fatty acids: a pilot study / T.L. Hernandez [et al.] // *Diabetes care.* – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 39-42.

73. Herrera, E. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy — Are these the cause of the problem? / E. Herrera, H. Ortega-Senovilla // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 24, № 4. – P. 515-525.

74. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 335, № 3. –P. 676–682.

75. IOTF. Waiting for a green light for health? International Obesity Task Force, 2003 [Electronic resource]. - Mode of access : www.iotf.org/media/euobesity2.pdf (Accessed 10 September 2011).

76. James-Todd, T. Race/Ethnicity, Educational Attainment, and Pregnancy Complications in New York City Women with Pre-existing Diabetes / T. James-Todd, T. Janevic, F.M. Brown [et al.] // *Paediatric and perinatal epidemiology.* – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 157-165.

77. Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2002. – 624 p.

78. Kirwan, J. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy / J. Kirwan, S. Hauguel-De Mouzon, J. Lepercq [et al.] // *Diabetes.* – 2012. – Vol. 51, № 7. – P. 2207-2213.

79. Koivusalo, S.B. Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL) A Randomized Controlled Trial / S.B. Koivusalo, K. Rönö, M.M. Klemetti [et al.] // *Diabetes care.* – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 24-30.

80. Kumarathasan, P. Applicability of a high-throughput shotgun plasma protein screening approach in understanding maternal biological pathways relevant to infant

birth weight outcome / P. Kumarathasan, R. Vincent, D. Das [et al.] // J. of proteomics. – 2014. – Vol. 100. – P. 136-146.

81. Lactation and Progression to Type 2 Diabetes After Gestational Diabetes // Ann Intern Med. - 2015. – Vol. 163. – P. 1-36.

82. Landon, M.B. Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health / M.B. Landon, M.M. Rice, M.W. Varner [et al.] // Diabetes care. – 2015. – Vol. 38, № 3. – P. 445-452.

83. Lawrence, J.M. Prevalence of GDM / J.M. Lawrence // Gestational Diabetes During and After Pregnancy. – London : Springer London, 2010. – P. 53-69.

84. Lindsay, R. Diabetes in Pregnancy / R. Lindsay. – Oxford : University Press, 2012. – 93 p.

85. Lindsay, R. Many HAPO returns. Maternal glycemia and neonatal adiposity: new insights from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study / R. Lindsay // Diabetes. - 2009. - Vol. 58. - P. 302 – 303.

86. Loeken, M.R. Intersection of complex genetic traits affecting maternal metabolism, fetal metabolism, and neural tube defect risk: Looking for needles in multiple haystacks / M.R. Loeken // Molecular genetics and metabolism. – 2014. – Vol. 111, № 4. – P. 415-417.

87. Lowe, L.P. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes / L.P. Lowe, B.E. Metzger, A.R. Dyer [et al.] // Diabetes care. – 2012. – Vol. 35, № 3. – P. 574-580.

88. Marik, P.E. Venous thromboembolic disease and pregnancy / P.E. Marik, L.A. Plante // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 2025–2033.

89. Mercurio, V. Insulin resistance: Is it time for primary prevention? / V. Mercurio, G. Carlomagno, V. Fazio [et al.] // World journal of cardiology. – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 1-7.

90. Mestman, J.H. Carbohydrate metabolism in pregnancy / J.H. Mestman, G.U. Anderson, P. Barton // *Am. J. Obstet Gynec.* – 1971. – Vol. 109. – P. 41-45.
91. Metzger, B.E. The Organizing Committee. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus / B.E. Metzger // *Diabetes.* – 1991. – Vol. 40. – P. 197–201.
92. Middleton, P. Different intensities of glycaemic control for pregnant women with preexisting diabetes [Electronic resource] / P. Middleton, C.A. Crowther, L. Simmonds [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. - Mode of access : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008540.pub3/abstract> (04.04.16).
93. Monami, M. Fasting and post-prandial glucose and diabetic complication. A meta-analysis / M. Monami, J.E. Adalsteinsson, C.M. Desideri [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* – 2013. – Vol. 23, № 7. – P. 591-598.
94. Morisset, A.S. Weight gain measures in women with gestational diabetes mellitus / A.S. Morisset, A. Tchernof, M.C. Dubé [et al.] // *J. of women's health*, 2011. – Vol. 20, № 3. - P. 375-380.
95. Moses, R The impact of potential new diagnostic criteria on the prevalence of gestational diabetes mellitus in Australia / R. Moses, G. Morris, P. Petocz // *Med. J. Aust.* – 2011. - Vol. 194, № 7. - P. 338–340.
96. Moses, R. G. Carbohydrates, glycemic index, and pregnancy outcomes in gestational diabetes/ Moses R. G., Louie J. C. Y., Brand-Miller J. C. // *Current diabetes reports.* – 2013. – Vol. 13. – №. 1. – P. 6-11.
97. Moses, R.G. Considerations in the Management of Gestational Diabetes Mellitus:“You Are What Your Mother Ate!” / R.G. Moses, W.T. Cefalu // *Diabetes care.* – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 13-15.

98. Muniyappa, R. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction / R. Muniyappa, J.R. Sowers // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 5-12.
99. O`Sullivan, J.B. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy / J.B. O`Sullivan, C.M. Mahan // *Diabetes*. – 1964. – Vol. 13. – P. 278-285.
100. Potenza, M.A. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production / M.A. Potenza, F.L. Marasciulo, D.M. Chieppa [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2012. – Vol. 289. – P. 813–822.
101. Preventive Services Task Force, authors. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann Int Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 759-765.
102. Rawn, S.M. Pregnancy Hyperglycemia in Prolactin Receptor Mutant, but Not Prolactin Mutant, Mice and Feeding-Responsive Regulation of Placental Lactogen Genes Implies Placental Control of Maternal Glucose Homeostasis / S.M. Rawn, C. Huang, M. Hughes [et al.] // *Biology of reproduction*. – 2015. – Vol. 115. - P. 132-431.
103. Rossi, A.C. Prevention, management, and outcomes of macrosomia: a systematic review of literature and meta-analysis / A.C. Rossi, P. Mullin, F. Prefumo // *Obstetrical & gynecological survey*. – 2013. – Vol. 68, № 10. – P. 702-709.
104. Schaefer-Graf, U.M. How many sonograms are needed to reliably predict the absence of fetal overgrowth in gestational diabetes mellitus pregnancies? / U.M. Schaefer-Graf, L. Wendt, D.A. Sacks [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. - Vol. 34, № 1. - P. 39-43.
105. Sella, T. Screening for gestational diabetes in the 21st century: a population-based cohort study in Israel / T. Sella, V. Shalev, U. Elchalal [et al.] // *J. of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2013. – Vol. 26, № 4. – P. 412-416.

106. Seshiah, V. Consensus evidence-based guidelines for management of gestational diabetes mellitus in India / V. Seshiah, S. Banerjee, V. Balaji [et al.] // J. Assoc Physicians India. – 2014. – Vol. 62. – P.55-62.
107. Steblovnik, L. Clinical Outcomes of Pregnancies Complicated by Mild Gestational Diabetes Mellitus Differ by Combinations of Abnormal Oral Glucose Tolerance Test Values / L. Steblovnik, M.H. Black, D.A. Sacks [et al.] // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 2524-2530.
108. Steblovnik, L. Induced and spontaneous delivery in women with gestational diabetes after 38 weeks in / A. Steblovnik, L. Slovenia, M. Sketelj [et al.] // 5th International simposium on Diabetes and Pregnancy. – Sorrento, 2009. – P. 579.
109. Textbook of diabetes and pregnancy / ed. by M. Hod, L. Jovanovic, G. Di Renzo [et al.]. – London : Informa Helthcare, 2008. – 513 p.
110. Toledano, Y. Diabetes in pregnancy / Y. Toledano, E. Hadar, M. Hod // International Textbook of Diabetes Mellitus. - Fourth Edition. – London : Informa Helthcare, 2015. – P. 823-835
111. Tracy, L. Gestational Diabetes Mellitus / L. Tracy, A. Setji, J. Brown [et al.] // Clinical Diabetes. – 2005. – Vol. 23, №.1. – P. 17–24.
112. Tsadok, A. Obesity and blood pressure in 17 years old offspring of gestational diabetes mothers: lessons from the Jerusalem perinatal study (JPS) / A. Tsadok, Y. Friedlander, O. Paltiel // 5-th International simposium on Diabetes and pregnancy. - Sorrento, 2009. - P.20.
113. Tutino, G.E. Diabetes and pregnancy: perspectives from Asia / G.E. Tutino W.H. Tam, X. Yang [et al.] // Diabetic Medicine. – 2014. – Vol. 31, № 3. – P. 302-318.
114. Visser, G.H.A. Management of diabetes in pregnancy: Antenatal follow-up and decisions concerning timing and mode of delivery / G.H.A. Visser, H.W. de Valk // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 237-243.

115. Visser, G.H.A. Obesity and metabolic disorders during pregnancy and pregnancy outcome / G.H.A. Visser, Y. Yogeve // *A Ticking Time Bomb for Reproductive Health* / ed. by T.A. Mahmood, S. Arulkumaran. – Obesity : Elsevier, 2012. – P. 269–288.
116. Wendland, E.M. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. / Wendland E.M., Torloni M.R., Falavigna M., et al. // *BMC Pregnancy and Childbirth*. - 2012;12:23. doi:10.1186/1471-2393-12-23.
117. Werner, E.F. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? / E.F. Werner, C.M. Pettker, L. Zuckerwise [et al.] // *Diabetes care*. – 2012. – Vol. 35, № 3. – P. 529-535.
118. White, P. Pregnancy complicating diabetes / P. White // *Am. J. Med.* – 1949. – Vol. 7. – P. 609–616.
119. Wilkerson, H.L.C. Studies of abnormal carbohydrate metabolism in pregnancy / H.L.C. Wilkerson, Q.R. Remein // *Diabetes*. – 1957. – Vol. 6. – P. 324-329.
120. Xiang, A.H. Longitudinal changes in insulin sensitivity and beta cell function between women with and without a history of gestational diabetes mellitus / A.H. Xiang, M. Takayanagi, M.H. Black [et al.] // *Diabetologia*. – 2013. – Vol. 56, № 12. – P. 2753-2760.
121. Zeitlin, J. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries / J. Zeitlin, K. Szamotulska, N. Drewniak [et al.] // *BJOG: An International J. of Obstetrics & Gynaecology*. – 2013. – Vol. 120, № 11. – P. 1356-1365.