

НАО «Медицинская Академия Астана»

УДК: 616.379-008.64:618.3-06

МПК: G01N33/48. A61B8/00

Маммадова Гюнель Фахраддин кызы

**Оценка эффективности мониторингования уровня
глюкозы у беременных с гестационным и
прегестационным сахарным диабетом для достижения
компенсации углеводного обмена**

6M110100-Медицина

Диссертация на присуждение академической степени

магистра медицинских наук

Научный руководитель: _____ к.м.н., доцент Базарова А.В.

Официальный оппонент: _____ д.м.н., Дурманова.А.К.

Нур-Султан, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	5
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. Сахарный диабет и беременность (обзор литературы)	12
1.1. Сахарный диабет–растущая эпидемия 21 века.....	12
1.2. Сахарный диабет и беременность.....	13
1.3 Патогенетические основы сахарного диабета и его осложнений.....	15
1.4. Патофизиология развития плода при наличии сахарного диабета у беременной.....	16
1.5. Современные методы диагностики и контроля сахарного диабета при беременности.....	20
1.6. Вариабельность гликемии у беременных женщин с гестационным и прегестационным сахарным диабетом.....	27
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	30
ГЛАВА 3. Результаты исследования.....	33
3.1. Характеристика групп пациентов.....	33
3.2. Исходы родов и углеводный обмен у беременных с гестационным и прегестационным сахарным диабетом.....	37
3.3. Показатели уровня гликемии и вариабельность гликемии.....	37
3.4. Исходы родоразрешения у исследованных клинических группах.....	39
3.5..Показатели макросомии и средние показатели роста и веса по перцентилям.....	41
ГЛАВА 4. Заключение.....	45
4.1. Выводы.....	45
4.2. Практические рекомендации.....	46
Список использованной литературы.....	47

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Закон РК «Об образовании»;
2. «Инструкция по оформлению диссертации и автореферата» - приказ председателя ВАК МОН Республики Казахстан №377-Зж от 28.09.2004г.
3. ГОСО РК-7.09.108–2009г. Утвержден приказом МЗ РК №261 от 17.06.2011г. Послевузовское образование. Магистратура.
4. МС ISO 9000:2005. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь;
5. МС ISO 9001:2008. Системы менеджмента качества. Требования;
6. МС ISO 27001:2005. Системы менеджмента информационной безопасности. Требования;
7. МС ISO 26000:2010. Руководство по социальной ответственности;
8. СУ-МУА-01. Стандарт университета. Общие требования к содержанию, изложению и оформлению документации интегрированной системы менеджмента;
9. СУ-МУА-02. Стандарт университета. Управление документацией;
10. СУ-МУА-03. Стандарт университета. Управление записями;
11. СУ-МУА-04. Стандарт университета. Термины и определения;

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями.

Гестационный сахарный диабет - заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но несоответствующей критерием «манифестного» СД.

Манифестный сахарный диабет - это впервые выявленный сахарный диабет во время беременности, и его возникновение не связано с физиологической инсулинорезистентностью. Это тот же сахарный диабет, который возникает и вне беременности - сахарный диабет 2 или 1 типа.

Сахарный диабет 1 типа - (инсулинозависимый диабет, ювенильный диабет) - аутоиммунное заболевание эндокринной системы, основным диагностическим признаком которого является хроническая гипергликемия - повышенный уровень сахара в крови.

Сахарный диабет 2 типа - форма сахарного диабета, обусловленная резистентностью к инсулину и/или его недостаточностью.

Гипергликемия - состояние организма, при котором уровень глюкозы в крови превышает нормальные значения (3,5-5,5 ммоль/л).

Инсулинорезистентность - это патологическое состояние при котором снижается чувствительность инсулиночувствительных тканей (соединительная ткань, жировая ткань, мышцы, отчасти печень) к нормальному или повышенному уровню инсулина.

Углеводный обмен - совокупность процессов превращения моносахаридов и их производных, а также гомополисахаридов, гетеросахаридов и различных углеводосодержащих биополимеров в организме человека.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АД - артериальная давление
ВОЗ - всемирная организация здравоохранения
ГВ - гликемическая вариабельность
ГГ - гипергликемия
ГСД- гестационный сахарный диабет
ДАД - диастолическое давление
ИМТ - индекс массы тела
ИР - инсулинорезистентность
МАУ - микроальбуминурия
МС - метаболический синдром
НТГ - нарушение гликемии натощак
САД - систолическое артериальное давление
СД1 - сахарный диабет 1 типа
СД 2-сахарный диабет 2-го типа
СЖК - свободные жирные кислоты
СМ - сульфонилмочевина
ТГ - триглицериды
ХГГ - хроническая гипергликемия
ADA - Американская Диабетическая Ассоциация
ACOG - Американская ассоциация акушеров и гинекологов
IADPSG - Международная ассоциация групп по изучению диабета и беременности.
IDF- Международной Диабетической Федерации
HbA1C – гликированный гемоглобин

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ.

Таблица 1. Пороговые значения глюкозы плазмы для диагностики ГСД.
Таблица 2. Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики манифестного (впервые выявленного) СД во время беременности.
Таблица 3. Характеристика беременных с сахарным диабетом (клинические показатели).
Таблица 4. Сахарный диабет у беременных по возрастным категориям.
Таблица 5. Частота сердечных сокращений и показатели артериального давления.
Таблица 6. Сравнительные показатели уровня гликированного гемоглобина, среднего уровня гликемии и коэффициента вариабельности гликемии.
Таблица 7. Характеристика пациентов по исходам родов.
Таблица 8. Исходы родоразрешения и показатели макросомии.
Таблица 9. Исходы родов и показатель макросомии по перцентилям
Таблица 10. Соотношение веса и роста новорожденных по перцентилям.

Рисунок 1. Частота сахарного диабета 2 типа в странах Азии в 2013.
Рисунок 2. Основные патогенетические факторы, приводящие к хроническим осложнениям при СД.
Рисунок 3. Схема транспорта основных источников энергии при нормально развивающейся беременности.
Рисунок 4. Концентрация хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена в процессе гестации.
Рисунок 5. Плацента как эндокринный орган в процессе беременности.
Рисунок 6. Повышение активности кортиколиберина максимально в третьем триместре беременности.
Рисунок 7. Повышение активности прогестерона и эстрадиола в период гестации.
Рисунок 8. Дизайн исследования.
Рисунок 9. Возраст, ИМТ и уровень НВА1С у беременных с различными типами сахарного диабета (всего 80 пациентов).
Рисунок 10. Сахарный диабет у беременных по возрастным категориям.
Рисунок 11. Количество пациентов отказывающихся от мониторинга гликемии.
Рисунок 12. Распределение пациентов по группам
Рисунок 13. Характеристика родов у беременных с гестационным и прегестационным сахарным диабетом, которые закончились с родоразрешением.
Рисунок 14. Характеристика пациентов по исходам родов.
Рисунок 15. Исходы родоразрешения и средний показатель по перцентилям.
Рисунок 16. Средние показатели роста новорожденных в исследуемых группах.
Рисунок 17. Средние показатели веса новорожденного в исследуемых группах.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

В период беременности наличие сахарного диабета является одной из сложных проблем в акушерстве. Это связано с большим количеством неблагоприятных последствий, как для здоровья матери, так и для здоровья будущего ребенка [1].

С каждым годом растет заболеваемость сахарным диабетом во всем мире. Согласно Атласу Международной Диабетической Федерации (IDF) 2017 года [2], по оценкам экспертов, сегодня в мире насчитывается 425 миллиона человек, живущих с диабетом в возрасте от 20 до 79 лет, что составляет 8.8% от всей популяции, а к 2045 году это число увеличится до 629 миллионов и будет составлять 9,9%.

Ожидаемый прирост числа больных с сахарным диабетом к 2045 году составляет 16% для стран Европы, для стран Юго-Восточной Азии – 84%, для стран Африки – 156%. Эти данные подтверждают, что сахарный диабет является одним из самых быстрорастущих заболеваний в мире [2,3].

Прогрессивно растет количество женщин, у которых в период беременности впервые выявляется гипергликемия и регистрируется гестационный сахарный диабет (ГСД). Одновременно в последние годы увеличивается количество женщин репродуктивного возраста с наличием сахарного диабета 1 и 2 типа, планирующих беременность. Все большее количество женщин с ожирением, метаболическим синдромом, с синдромом поликистозных яичников имеют возможность восстановить репродуктивную функцию на фоне активных методов лечения с использованием репродуктивных технологий [1].

Гестационный сахарный диабет в свою очередь увеличивает риск возникновения сахарного диабета 2 типа, который, согласно имеющимся данным, развивается у 35% женщин через 15 лет после родов [2].

Течение беременности при данной патологии осложняется развитием гестоза в 25-65% случаев, а тяжелые его формы отмечаются в 2,9-3,7% наблюдений. Дистоция плечиков плода при ГСД достигает 6,3%, перелом ключицы у новорожденного - 19%, паралич Эрба - 7,8%, тяжелая асфиксия - 5,3% [4,5,6,7]. Нарушение мозгового кровообращения травматического генеза имеет место у 20% новорожденных. У этих детей высока вероятность развития гиперинсулизма 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. [4,5].

В этой связи беременные женщины должны контролировать уровень глюкозы в крови, чтобы свести к минимуму неблагоприятные исходы беременности.

В обычной клинической практике контроль уровня компенсации углевого обмена осуществляется по уровню гликированного гемоглобина [1]. Ежедневное мониторирование глюкозы проводится при необходимости интенсивной терапии многократными инъекциями инсулина в основном при СД 1 типа. В клинической практике уровень глюкозы крови при ГСД не является критически опасным, и часто не «замечается» врачами акушерами, ВОП, эндокринологами. Уровень гликированного гемоглобина не может быть основанием для коррекции терапии при беременности, так как за период 3 месяца развитие плода в условиях декомпенсации будет безвозвратно осложнено.

В этой связи в реальном масштабе ежедневный мониторинг глюкозы как в виде селф-мониторирования глюкозы с помощью глюкометра (SBMG) и/или с условием непрерывной системы мониторинга глюкозы с помощью приборов (CGMS) обеспечивает непрерывную информацию об изменениях в уровнях глюкозы крови, в реальном масштабе, что чрезвычайно важно в условиях беременности. Это позволяет пациентке и врачу своевременно изменить условия управления сахарным диабетом и предотвратить развитие опасных осложнений [1].

Цель исследования:

Оценить влияние мониторинга уровня глюкозы на достижение целей компенсации сахарного диабета у беременных женщин с гестационным и прегестационным сахарным диабетом и сравнить исходы родоразрешения в зависимости от предшествовавшего уровня компенсации углеводного обмена.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ медицинских карт беременных женщин с гестационным и прегестационным сахарным диабетом за 2018 г., проходившим обследование на базе эндокринологического отделения Городской Больницы №1 г. Нур-Султан за 2018год.
2. Исследовать показатели углеводного обмена и сравнить их с результатами мониторинга уровня глюкозы в условиях SBGM у беременных с гестационным и прегестационным сахарным диабетом.
3. Провести сравнительный анализ данных мониторинга глюкозы, вариабельности гликемии с исходами родоразрешения в группах ГСД и манифестного сахарного диабета 1 и 2 типов.

Материалы и методы исследования

Было проведено ретроспективное исследование с анализом 80 историй болезней беременных с гестационным, прегестационным и впервые выявленным манифестным сахарным диабетом за период 2018 года.

Проведено обследование 44 беременных женщин с гестационным и прегестационным сахарным диабетом, с оценкой данных общеклинических исследований (гематологические показатели, АЛТ, АСТ, билирубин, уровень креатинина, суточная протеинурия), показателей углеводного обмена (уровень С – пептида, глюкозы крови, HbA1C, мониторинг уровня глюкозы крови, и расчет variability гликемии). Диагностика гестационного, прегестационного и манифестного сахарного диабета устанавливалась на основании клинического протокола РК (Таблица 1, 2) [12].

Мониторинг глюкозы крови проводился методом SMBG. Variability рассчитывалась по показателю стандартного отклонения (SD) с использованием калькулятора EasyGV (version 9.0, N. Hill, 2011).

Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения ГКП на ПХВ «Городская больница №1» г. Нур-Султан в период 2018 г.

Проведен анализ исходов родоразрешения для матери и плода по данным медицинской документации ПЦ1, ПЦ3 и Центра Перинатальной профилактики г Нур-Султан. Расчет отклонений массы тела и роста плода определялся по перцентильям по отношению к сроку гестации по калькулятору Auxology, стандартизованному для европейской популяции Auxology: 2010.

Научная новизна результатов исследования

Впервые проведен анализ variability гликемии у беременных с гестационным и прегестационным сахарным диабетом и проведена предварительная оценка влияния variability гликемии на развитие осложнений родоразрешения.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования демонстрируют эффективность оценки компенсации углеводного обмена с помощью суточного мониторинга, что позволяет предотвратить неблагоприятное течение сахарного диабета у беременных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Беременные женщины со всеми типами сахарного диабета должны проводить регулярный мониторинг уровня гликемии в условиях самоконтроля (SBGM).
2. Признаки макросомии у плода достоверно чаще встречаются при нарушении вариабельности гликемии и при повышении уровня гликированного гемоглобина в период беременности у матери.
3. Определение показателей вариабельности гликемии в условиях мониторинга позволяют выявить наличие декомпенсации углеводного обмена на более ранней стадии, чем уровень гликированного гемоглобина.

Выводы:

4. Среди обследованных беременных женщин с наличием сахарного диабета 68.7% составили больные с ГСД, 12% с СД1 и 15.7% с СД2.
5. 28% пациентов с ГСД и 18.75% с СД2 не проводят регулярный мониторинг уровня гликемии, при наличии глюкометра.
6. Показатели степени макросомии плода при СД2 и СД1 достоверно превышают показатели контрольной группы и коррелирует с показателями гликированного гемоглобина и степенью вариабельности гликемии что свидетельствует о недостаточной компенсации углеводного обмена.
7. Показатели степени макросомии плода при ГСД превышают показатели контрольной группы и коррелируют со степенью вариабельности гликемии, что свидетельствует о недостаточной компенсации углеводного обмена.
8. Показатель вариабельности гликемии и максимальный уровень гликемии положительно коррелируют с показателями макросомии.

Практические рекомендации:

Для профилактики осложнения беременности рекомендовано проведение мониторинга гликемии от 6 до 8 раз в сутки с выявлением и коррекцией максимальных показателей и расчета вариабельности для обеспечения терапии с целью предупреждения осложнений родоразрешения.

На основе данных мониторинга подсчет процента стандартного отклонения позволит оценить возможные риски осложнения беременности в процессе пренатального амбулаторного наблюдения.

Объем и структура диссертации:

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающегося 76 литературных источников, 11 на русском языке, 65 на иностранных языках, приложения. Диссертация изложена на 53 страницах машинописного текста, иллюстрирована таблица и рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

1.1 Сахарный диабет – растущая эпидемия 21 века

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу заболеваний, основным фенотипическим проявлением которых, является хроническое повышение уровня глюкозы в крови вследствие дефектов секреции инсулина и/или нарушений механизма действия инсулина [1].

Согласно Атласу Международной Диабетической Федерации (IDF) 2017 года [2], по оценкам экспертов, сегодня в мире насчитывается 425 миллиона человек, живущих с диабетом в возрасте от 20 до 79 лет, что составляет 8.8% от всей популяции, а к 2045 году это число увеличится до 629 миллионов и будет составлять 9,9%. Индия и Китай имеют самые высокие показатели по количеству больных с сахарным диабетом в 2017 году - 72,9 и 114,4 миллионов человек, соответственно [2].

Ожидаемый прирост числа больных с сахарным диабетом к 2045 году составляет 16% для стран Европы, для стран Юго-Восточной Азии – 84%, для стран Африки - 156%. Эти данные подтверждают, что сахарный диабет является одним из самых быстрорастущих заболеваний в мире [2,3].

При этом распространенность СД 2 широко варьирует среди населения, в зависимости от географического расположения и этнической принадлежности. Так, распространенность СД 2 среди европейской популяции составляет 6.8%, а среди индейцев - пима в штате Аризона в США повышается до 50% [8]. Среди стран Азии наибольшее распространение СД 2 зарегистрировано в Малайзии (рисунок 1).

Эпидемия СД 2 в значительной степени связана с мировой тенденцией к увеличению частоты лиц с ожирением за последние 30 лет. Уже более 60% лиц старше 15 лет в Великобритании и США имеют избыточный вес (ИМТ > 25 кг/м²) [9].

По расчетам экспертов IDF в 2017 количество больных сахарным диабетом в Казахстане среди возрастной группы 20 -79 лет составляет 818,2 тысяч человек (референсный интервал 563,3 – 1289,3), распространенность соответствует 7% [2]. Однако фактическое количество зарегистрированных пациентов с СД в РК составляло на конец 2016 года – 290 137 человек (1.5% ко всей популяции), из них 275 736 человек имели СД2, что составляет 94% [10].

Проведенное в Казахстане кросс - секционное исследование NOMAD, при обследовании 14 948 человек в возрасте 20-79 лет выявило, что распространенность СД 2 в РК в данной возрастной группе достигает 8.2% [11]. Данное исследование привлекает внимание и требует оценки истинной

распространенности СД 2 среди населения РК, с определением распространенности среди различных этнических групп и, непосредственно, в популяции казахского населения.

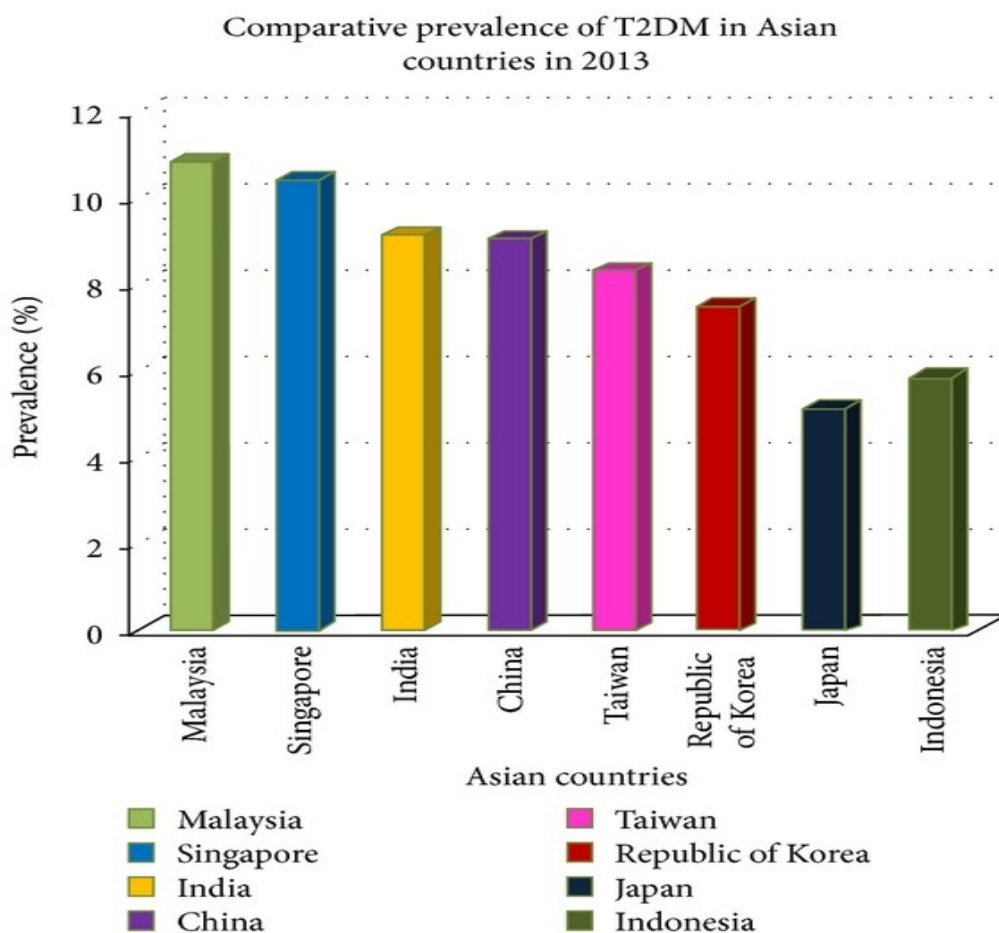


Рисунок 1 - Частота сахарного диабета 2 типа в странах Азии в 2013 [2]

1.2 Сахарный диабет и беременность

Во всем мире распространенность гестационного сахарного диабета неуклонно растет, колебаясь от 1% до 14%, составляя в среднем 7% [1].

Гестационный сахарный диабет – является заболеванием, которое характеризуется гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но несоответствующей критерию «манифестного» сахарного диабета. ГСД – это, нарушение толерантности к глюкозе различной степени выраженности, возникшее или впервые выявленное во время беременности (3). Гестационный сахарный диабет диагностируется при наличии гипергликемии в период беременности [2,4]. При ГСД выявлено наличие достоверного риска развития СД2 для братьев и сестер - 1,75. [46,47], однако изменения в диагностических критериях осложняют правильную оценку наследуемости. Замечено, что многие из факторов риска, связанных с ГСД, прекрываются генетическими и эпигенетическими факторами риска СД2

[48,49,50]. Эти данные объясняют повышенный риск развития СД2 у женщин после перенесенного ГСД [51,52].

Гестационный сахарный диабет в данный момент является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных, с которым встречаются эндокринологи и акушеры-гинекологи и, поэтому, является важной междисциплинарной проблемой. Это обусловлено как увеличением числа беременных с данной патологией, связанного с резким ростом заболеваемости сахарного диабета в популяции, так и улучшением качества его диагностики.

Впервые случай гестационного сахарного диабета — ГСД (закончившийся материнской и перинатальной смертью), описан в 1823 г. в Берлине Н. Vennewitz. Спустя 106 лет М. Дункан выступил перед Обществом акушеров в Лондоне с докладом о послеродовом диабете и сообщил о высокой смертности детей и матерей при этом осложнении беременности. Термин ГСД появился в медицинской литературе только в 1961 г. и принадлежит J. O'Sullivan. В 1999 г. опубликован научный доклад Комитета экспертов ВОЗ, в котором предложено ГСД называть все состояния нарушения углеводного обмена, которые возникли или были впервые выявлены во время беременности [15].

Подавляющее большинство случаев гипергликемии во время беременности встречались в странах с низким и средним уровнем дохода, где доступ к материнской помощи часто ограничен (1).

Даже легкая гипергликемия в позднем сроке беременности связана с повышенным риском осложнений, как для матери, так и для плода. У беременных женщин, не страдающих диабетом, с аномальным результатом скрининга, уровень HbA1c в середине беременности может предсказать вес новорожденных, и они связаны с индексом околоплодных вод в 32-34 недели гестации. Опыт показывает, что ранней диагностике и лечению ГСД снизить перинатальную заболеваемость и улучшить послеродовые осложнения. Уровни глюкозы в крови стали "ключевым игроком" для мониторинга и направления лечения во время беременности. Чрезмерное гестационное увеличение веса также увеличивает риск неблагоприятных условий во время гестации.

Кроме того, наличие сахарного диабета у беременной представляет существенный риск для плода. Чаще всего этот риск связан с высокой перинатальной смертностью, врожденными аномалиями развития, а также с развитием осложнений в неонатальном периоде. Врожденные аномалии развития занимают первое место среди всех причин перинатальной смертности. Дети, рожденные от матерей с сахарным диабетом, имеют риск врожденных пороков развития около 6-12% (16).

1.3. Патогенетические основы сахарного диабета и его осложнений

Если в основе патогенеза СД1 лежит единый патофизиологический дефект – а именно аутоиммунная деструкция бета-клеток, приводящая в итоге к абсолютной недостаточности выброса инсулина и, вследствие этого, нарушению усвоения углеводов, то патогенез СД2 сложен и характеризуется первичным нарушением усвоения углеводов как основных источников энергии в периферических тканях, с последующей дисфункцией бета-клеток и уменьшением секреции инсулина, снижением массы бета-клеток, усилением секреции глюкагона, уменьшением инкретинового ответа, повышением продукции глюкозы в печени, усилением реабсорбции глюкозы, активацией процессов липолиза, снижением захвата глюкозы мышцами, дисфункцией нейротрансмиттеров [9].

Процесс синтеза и секреции инсулина может нарушаться как в связи с гибелью бета клеток на фоне факторов внешней среды (при СД1, панкреатической форме СД), так и в связи с рецепторными нарушениями при патологии белков участвующих в синтезе инсулина в бета-клетке, инсулино-сигнальной системы в периферических тканях (транспортеры семейства GLUT, SGLT) [10,11].

Когда бета - клетки поджелудочной железы уже не могут продуцировать достаточное количество инсулина для компенсации резистентности к инсулину, развивается хроническая постпрандиальная и в последующем тощаковая гипергликемия [12].

Хроническая гипергликемия (ХГГ) играет основную роль в инициации диабетических сосудистых осложнений через многие метаболические и структурные нарушения, в том числе по производству конечных продуктов гликирования, активацию сигнальных каскадов (протеинкиназы С), повышенной продукции активных форм кислорода (АФК, кислород-содержащие молекулы, которые могут взаимодействовать с другими биомолекулами, в результате повреждения) [UKPDS,1991].(55)

Хроническая гипергликемия и феномен «Глюкозотоксичность» приводят к оксидативному стрессу, гликозилированию практически всех белков в организме, повышению конечных продуктов гликозилирования, нарушению функция эндотелия, развитию воспаления и иммунных нарушений [9,10,11]. Для СД 2 гипергликемия достаточно долго остается бессимптомной [12], с преимущественным преобладанием изолированной постпрандиальной гипергликемии (через 2 часа после еды) у 50-70% больных.

Основные патогенетические механизмы, приводящие к хроническим осложнениям сахарного диабета вследствие гипергликемии представлены на рисунке 2.

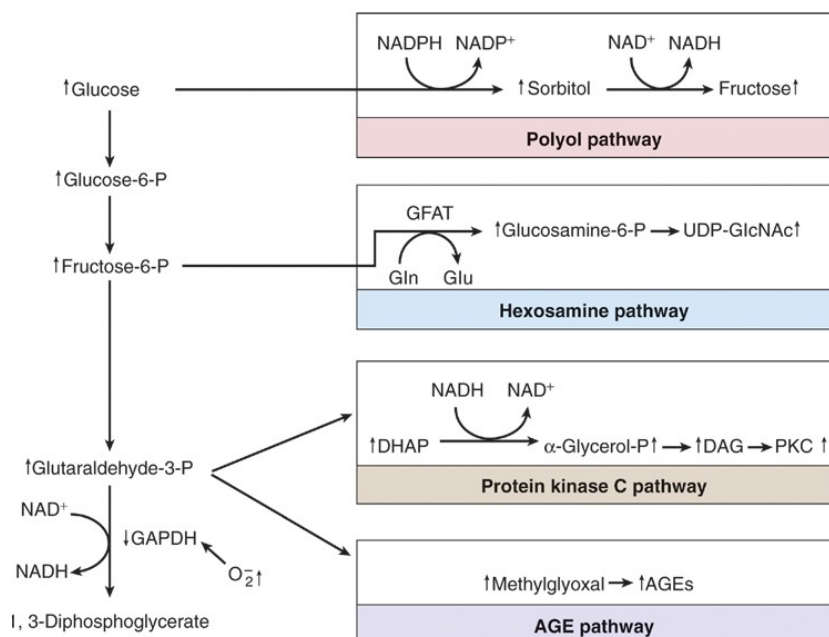


Рисунок 2 - Основные патогенетические факторы, приводящие к хроническим осложнениям при СД [11].

1.4. Патофизиология развития плода при наличии сахарного диабета у беременной

В период беременности обмен углеводов становится диабетогенным [Barclay, M, Physiology of Pregnancy. 2009]. Глюкоза при развитии беременности является для плода эксклюзивным источником энергии и поглощается со скоростью 6 мг/кг в минуту [15]. В сравнении, у здорового взрослого человека без беременности – поглощение глюкозы не превышает 2,5 мг/кг в минуту. На рисунке 3 представлена схема транспорта основных источников энергии при нормально развивающейся беременности, из которой видно, что для усвоения глюкозы через плаценту не нужен инсулин, вследствие чего любой объем глюкозы, поступающий через плаценту активно вступает в метаболизм в тканях плода, стимулируя выброс собственного инсулина.

Вторичный гиперинсулинизм плода и является основной причиной развития наиболее распространенного осложнения беременности и родов - макросомии.

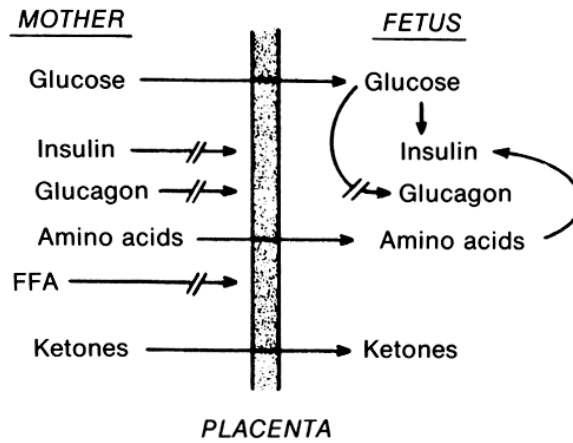


Рисунок 3 - Схема транспорта основных источников энергии при нормально развивающейся беременности.

Данный феномен вызывает в 1 половине беременности частое снижение уровня глюкозы крови в утренние часы, что для беременных с сахарным диабетом создает феномен «снижения потребности в инсулине» или нормализации гликемии, часто оставляя незамеченными постпрандиальные колебания гликемии в дневное время. Во второй половине беременности нарастает фактор инсулинорезистентности в связи с повышением уровня плацентарного лактогена (рисунок 4).

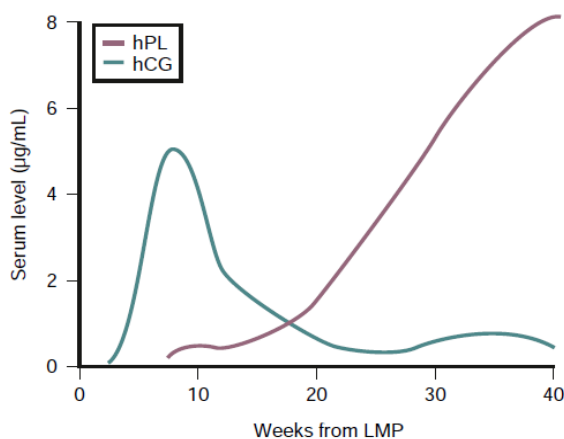


Figure 11-3. Schematic representation of concentrations of human chorionic gonadotropin (hCG) and placental lactogen (hPL) throughout gestation. Note differences in the magnitude of the concentrations of the two hormones in early and late gestation. LMP, last menstrual period.

Рисунок 4 - Концентрация хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена в процессе гестации.

Peptides, Steroid Hormones, and Monoamines Produced by the Human Placenta

Neuropeptides	Pituitary-like Hormones	Steroid Hormones	Monoamines and Adrenal-like Peptides
CRH	ACTH	Progesterone	Epinephrine
TRH	TSH	Estradiol	Norepinephrine
GnRH	GH	Estrone	Dopamine
Melatonin	PL	Estriol	Serotonin
Cholecystokinin	CG	Estetrol	Adrenomedullin
Met-enkephalin	LH	2-Methoxyestradiol	
Dynorphin	FSH	Allopregnanolone	
Neurotensin	β -Endorphin	Pregnenolone	
VIP	Prolactin	5 α -Dihydroprogesterone	
Galanin	Oxytocin		
Somatostatin	Leptin		
CGRP	Activin		
Neuropeptide Y	Follistatin		
Substance P	Inhibin		
Endothelin			
ANP			
Renin			
Angiotensin			
Urocortin			

ACTH, adrenocorticotropic hormone (corticotropin); ANP, atrial natriuretic peptide; CG, chorionic gonadotropin; CGRP, calcitonin gene-related peptide; CRH, corticotropin-releasing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; GH, growth hormone; LH, luteinizing hormone; PL, placental lactogen, TRH, thyrotropin-releasing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone; VIP, vasoactive intestinal peptide.
From Reis FM, Petraglia F. The placenta as a neuroendocrine organ. *Front Horm Res* 27:216, 2001.

Рисунок 5 - Плацента как эндокринный орган в процессе беременности.

Практически все другие гормоны вырабатываемые в плаценте в период беременности обладают продиабетогенным эффектом (рисунок 5), особое место занимает активность кортиколиберина и активация стероидогенеза (рисунки 6, 7).

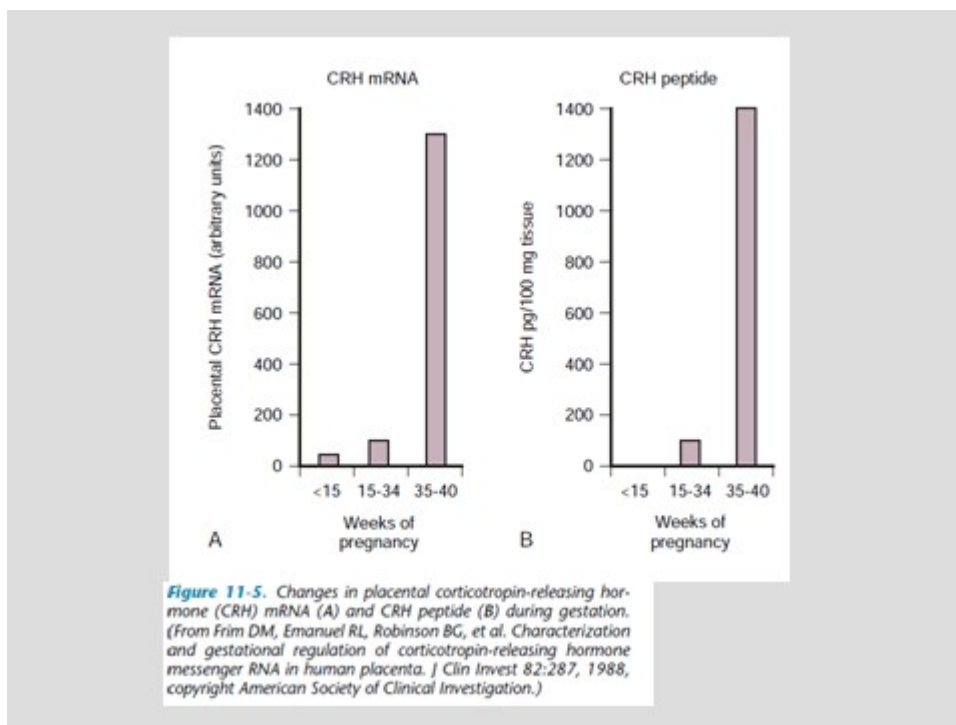


Рисунок 6 - Повышение активности кортиколиберина максимально в третьем триместре беременности

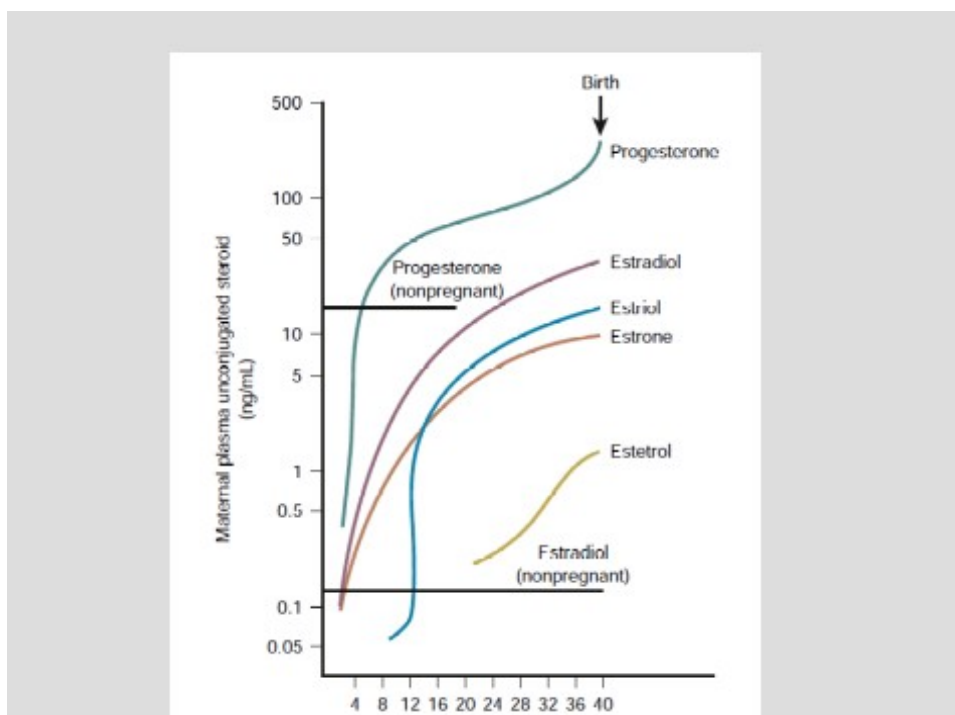


Рисунок 7- Повышение активности прогестерона и эстрадиола в период гестации.

На ранних сроках беременности секреция инсулина возрастает, тогда как чувствительность к инсулину не изменяется, уменьшается или может даже увеличиваться. В связи с выраженным контринсулярным эффектом стероидных гормонов, плацентарного лактогена на середине беременности чувствительность к инсулину начинает постепенно снижаться и ухудшается во время остальной части беременности, до конца третьего триместра (19).

ГСД обычно развивается в конце второго триместра и мгновенно исчезает после родоразрешения. В этой связи даже легкая гипергликемия в позднем сроке беременности связана с повышенным риском осложнений как для матери, так и для плода. У беременных женщин, не страдающих диабетом, с аномальным результатом скрининга, уровень HbA1c в середине беременности может предсказать вес новорожденных, и они связаны с индексом околоплодных вод в 32-34 недели гестации (20). Опыт показывает, что при ранней диагностике и своевременном лечении ГСД, есть возможность снизить перинатальную заболеваемость и улучшить послеродовые осложнения. При этом уровни глюкозы в крови стали "ключевым игроком" для мониторинга и направления лечения во время беременности.

Чрезмерное гестационное увеличение веса также увеличивает риск неблагоприятных условий во время гестации. Риск для плода связан с высокой перинатальной смертностью, врожденными аномалиями развития, а

также с развитием осложнений в неонатальном периоде. Врожденные аномалии развития занимают первое место среди всех причин перинатальной смертности.

1.5. Сахарный диабет во время беременности, диагностика и методы контроля

Согласно по протоколу гестационный сахарный диабет – это заболевание, характеризующаяся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но несоответствующей критерием «манифестного» СД. Таким образом гестационный сахарный диабет нарушение толерантности к глюкозе различной степени выраженности, возникшее или же впервые выявленное во время беременности. (15)

В период беременности гестационный сахарный диабет определяется как заболевание, проявляющееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но несоответствующей критериям «манифестного» СД. Гестационный сахарный диабет является частым нарушением обмена веществ у беременных женщин, с которым встречаются эндокринологи и акушеры - гинекологи, а также является важной междисциплинарной проблемой. Это связано с увеличением числа беременных с данной патологией, связанного с резким ростом заболеваемости сахарного диабета в популяции, так и улучшением качества его диагностики (16).

Впервые случай гестационного сахарного диабета - ГСД (закончившийся материнской и перинатальной смертью), описан в 1823 г. в Берлине Н. Bennewitz. Спустя 106 лет М. Дункан в своей речи перед Обществом акушеров в Лондоне с докладом о послеродовом диабете. Он в своей выступления рассказал о высокой смертности детей и матерей, а также про осложнение беременности.

Термин ГСД появился в медицинской литературе только в 1961 г. и принадлежит J. O'Sullivan. В 1999 г. был опубликован научный доклад комитета экспертов ВОЗ. В докладе было предложено ГСД называть все состояния нарушения углеводного обмена, которые появились или были впервые выявлены во время беременности.

Половина всех случаев гипергликемии при беременности приходится на женщин в возрасте до 30 лет. Подавляющее большинство случаев гипергликемии во время беременности имели место в странах с низким и средним уровнем дохода, где доступ к материнской помощи часто ограничен (1).

Поддержание адекватного уровня глюкозы в крови у беременных с гестационным сахарным диабетом снижает заболеваемость как матери, так и ребенка. Единообразная стратегия для скрининга и диагностики гестационного сахарного диабета во всем мире еще не выработано. Этот обзор охватывает последнее обновление в диагностике и управлении гестационного сахарного диабета.

Как известно в период беременности растет уровень резистентности к инсулину (IR) и гиперинсулинемией, который в результате может предрасполагать некоторых женщин к развитию диабета. Гестационный сахарный диабет определяется как любая степень непереносимости глюкозы с началом или первым признанием во время беременности. Определение гестационного сахарного диабета не исключает возможности того, что непризнанная непереносимость глюкозы может предшествовать беременности. По этой причине термин гипергликемия при беременности возникает более подходящим, как было предложено в последнее время Эндокринным обществом. Международная ассоциация исследователей диабета и беременности (IADPSG) классифицирует гипергликемию, впервые обнаруженную во время беременности, как «откровенный диабет» или «гестационный сахарный диабет» (ГСД). В 2013 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала, чтобы гипергликемия, впервые выявленная во время беременности, классифицировалась как «сахарный диабет (СД) во время беременности» или «ГСД» (21).

Поэтому ГСД обычно развивается в конце второго триместра и мгновенно исчезает после родоразрешения. Некоторые факторы риска связаны с развитием ГСД. Из них наиболее распространенными факторами риска являются следующие: ожирение, возраст матери, наличие в анамнезе ГСД, семейная история сахарного диабета, принадлежность к этнической группе с высокой распространенностью СД 2 типа, синдром поликистозных яичников и стойкая глюкозурия. Наличие рождения крупного плода в анамнезе (вес при рождении ≥ 4000 г), история рецидивирующих аборт и история необъяснимых мертворождений, также анамнез гипертонической болезни или связанной с беременностью гипертония являются дополнительными факторами риска для ГСД.

Женщины с ГСД имеют повышенную распространенность гипертонических расстройств во время беременности, включая гестационную гипертензию, преэклампсию и эклампсию. Есть повышенный риск полигидрамниозов, который в результате может увеличить риск преждевременных родов. Чрезмерный рост плода остается важной перинатальной проблемой в ГСД. Последствия чрезмерного роста плода включают родовую травму, материнскую заболеваемость от кесаревых родов, Дистоция плечика и гипогликемию новорожденных. Другие болезни новорожденных, которые потенциально чаще встречаются у младенцев женщин с ГСД, включают гипербилирубинемия, гиперкальциемию, эритему и респираторный дистресс-синдром. Долгосрочные осложнения ГСД включают диабет и сердечно-сосудистые заболевания у матерей, а также ожирение и диабет у потомства. Врожденные аномалии не возникают с увеличением частоты у пациентов с гестационным диабетом, поскольку ГСД обычно возникает в конце второго триместра, когда эмбриогенез завершен (21).

Отсутствует единая стратегия для скрининга и диагностики ГСД во всем мире. Первые диагностические критерии для гестационного сахарного диабета были предоставлены О'Салливаном и Маханом в 1960-х годах на основе 3-часового 100 г ПТТГ. Все эти критерии были получены для выявления женщин с высоким риском развития диабета после беременности. Многие медицинские организации по всему миру следовали оригинальной работе О'Салливана и Махана и были модифицированы либо Карпентером, либо Кустаном, либо Национальной группой данных по диабету, хотя часто выбирали разные пороговые значения для диагностики ГСД (21).

В марте 2010 года была создана группа экспертов IADPSG; международная консенсусная группа с представителями различных организаций акушерства и диабета, включая Американскую ассоциацию диабета (ADA), опубликовала новые рекомендации по скринингу и диагностике ГСД. IADPSG рекомендует универсальный скрининг на гестационный диабет. При первом антенатальном визите IADPSG рекомендует скрининг беременных женщин с ГСД с использованием стандартных критериев для диагностики диабета в небеременном состоянии для выявления женщин с явным диабетом «ранее существовавший диабет».

Для установления диагноза манифестного диабета необходимо чтобы у женщин, у которых отвечают какому-либо из этих критериях: уровня глюкозы в плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль / л (126 мг / дл), случайное глюкоз в плазме $\geq 11,1$ ммоль / л (≥ 200 мг / dl), или HbA1c $\geq 6,5$. При отсутствии однозначной гипергликемии диагноз можно подтвердить в последующий день. Подтверждение диагноза исключает необходимость OGTT. Если FPG составляет $> 5,0$ ммоль / л (90 мг / дл), но $< 7,0$ ммоль / л (126 мг / дл) в любой гестационный возраст, может быть сделан диагноз ГСД. Если прежние скрининг отрицательный, IADPSG рекомендует проводить универсальный скрининг на 24-28 неделе гестации с помощью 2 - часового (h), 75 - граммового ПТТГ «одношагового подхода» (21).

Для диагноза гестационного сахарного диабета диагностируется, если одно или несколько значений равны или превышают пороговые значения; FPG (5,1 ммоль / л [92 мг / дл]), 1 г глюкозы в плазме (10 ммоль / л [180 мг / дл]) и 2 - часовой глюкозы в плазме (8,5 ммоль / л [153 мг / дл]). Эти значения отсечения были выбраны произвольно с помощью IADPSG на основе исследования HAPO, чтобы выразить соотношение шансов для неблагоприятных исходов, составляющих по меньшей мере 1,75, по сравнению с женщинами со средним уровнем глюкозы в исследовании HAPO. ПТТГ следует проводить после голодания в течение ночи для 8-14 часов, а не уменьшая потребление обычного углевода в течение предыдущих нескольких дней (21).

В январе 2011 года Стандарты ухода за АДА одобрили рекомендации IADPSG6. Кроме того, Эндокринное общество недавно одобрило рекомендации IADPSG. ВОЗ обновила свои рекомендации в 2013 году и рекомендовала значения отсечки глюкозы для ГСД, соответствующие

предложенным IADPSG (14). Прошлые диагностические критерии, рекомендованные ВОЗ в 1999 году для гипергликемии при беременности были те, которые использовались у небеременных лиц. Проблема, которая была проблематична с этими критериями, связана с критерием FPG, так как диагностический уровень $\geq 7,0$ ммоль/л повсеместно считается слишком высоким. Другие организации по всему миру пересматривают свои критерии для скрининга и диагностики ГСД с момента появления рекомендаций IADPSG. С другой стороны, Американская ассоциация акушеров и гинекологов (ACOG) и Национальный институт здравоохранения (NIH) не поддержали рекомендации IADPSG и как всегда рекомендуют традиционный «двухэтапный подход», в котором первоначальная скрининг между 24 - 28 неделями на 50 г теста на оральную глюкозу (GCT) и измерение концентрации глюкозы в плазме через один час. После этого диагностический 3 - часовой 100 - граммовый ПТТГ рекомендуется для тех женщин, которые превышают порог глюкозы $\geq 7,2$ или $\geq 7,8$ ммоль/л (130 или 140 мг / дл).

В стандартах 2014 года ADA переадресовала рекомендацию NIH вместе с рекомендациями IADPSG, поскольку недостаточно данных, чтобы продемонстрировать превосходство одной стратегии над другой (13.)

Краеугольным камнем управления ГСД является гликемический контроль. Первоначальным лечением для ГСД являются мероприятия в области образа жизни, в том числе медикаментозная терапия и ежедневные занятия. Беременные женщины должны регулярно проверять уровень глюкозы в домашних условиях, для того чтобы гарантировать достижение гликемических целей. Если в результате гликемические цели не выполняются с этими измерениями, следует начать медикаментозную терапию или инсулинотерапию. (21)

Первоначальное лечение ГСД состоит из диеты и физических упражнений. В случае если гликемическая цель не достигнута, следует начать инсулин. Как известно, аналоги инсулина более физиологичны, чем человеческий инсулин, и они связаны с меньшим риском гипогликемии и может обеспечить лучший контроль гликемии (17).

Было показано, что физические упражнения улучшают гликемический контроль у беременных с ГСД. Ежедневное умеренное упражнение в течение 30 минут и более рекомендуется женщине гестационным сахарным диабетом, если у нее нет медицинских или акушерских противопоказаний. Консультирование пациентов с ГСД для быстрой ходьбы или выполнения упражнений на руке, сидящих на стуле, в течение как минимум 10 минут после каждого приема пищи, это способствует уменьшению роста глюкозы после еды и помогает достичь гликемической цели (21).

Женщинам предписывается проводить самоконтроль глюкозы в крови (SMBG) 4 раза в день, глюкозу натощак (после пробуждения) и один или 2 часа после еды (после первого укуса еды). В гестационном сахарном диабете мониторинг уровня глюкозы в крови после приема пищи является

предпочтительным по сравнению с тестированием перед едой, поскольку риск макросомии увеличивается с увеличением уровня глюкозы в крови после еды. Это было проиллюстрировано в рандомизированном клиническом исследовании, в котором сравнивался допрандиальный мониторинг глюкозы до одного часа пост-прандиального (ПП) тестирования, а также обнаружение макросомии, родов кесарева сечения и гипогликемии новорожденных были значительно реже у женщин, которые следили за их послеобеденным питанием. Однако неизвестно, является ли одночасовое или 2-часовое ПП-тестирование идеальной целью для предотвращения риска развития плода. Таким образом, пациенты могут контролировать уровень глюкозы в один или два часа после еды, независимо от того, что удобно, или, по оценкам, максимальный уровень глюкозы в крови (22).

В настоящее время значительно увеличивается число беременных с гестационным сахарным диабетом. В этой связи используется система постоянного мониторинга глюкозы (CGMS). Это метод в постоянном автоматическом определении уровня сахара в крови во внутриклеточной жидкости (16).

Диагностика нарушений углеводного обмена при беременности

Диагностика нарушений углеводного обмена при беременности проводится на 2 этапах: на первом проводится при первом обращении беременной к врачу (к гинекологу, эндокринологу, терапевту, врачу общей практики) на сроке до 24 недель всем беременным женщинам в обязательном порядке проводится одно из нижеперечисленных исследований: определение глюкозы в венозной плазме натощак (для определения глюкозы венозной плазмы проводится после предварительного голодания в течение не 10 менее 8 часов и не более 14 часов); определения гликированного гемоглобина, сертифицированного в соответствии с Национальной программой стандартизации гликогемоглобина (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Исследование диабета и его осложнения); определение глюкозы в венозной плазме в любое время дня не зависимо от приема пищи.

Если результат исследования соответствует категории манифестного (впервые выявленного) СД, в этом случае больная немедленно передается эндокринологу для уточнения типа СД в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (23,24).

Значения гликолизированного гемоглобина (HbA1C), как правило, меньше у беременных женщин, чем у небеременных, и это связано с тем, что средняя концентрация глюкозы в крови, как правило, ниже у беременных женщин. Кроме того, рост массы эритроцитов и увеличение количества красных кровяных телец во время беременности способствует снижению HbA1C. По этой причине частый мониторинг HbA1C для оценки гликемического контроля во время беременности у женщин с гестационным сахарным

диабетом может оказаться нецелесообразным для пациентов с низким уровнем HbA1C при первоначальном посещении. Однако его измерение может быть полезным для пациентов с явным диабетом с HbA1C > 6,5%.

Если уровень гликированного гемоглобина будет <6,5%, тогда проводится определение глюкозы венозной плазмы натощак. При уровне глюкозы венозной плазмы натощак >5,1 ммоль/л, но менее 7,0 ммоль/л можно установить диагноз ГСД.

На втором этапе диагностики, который проводится на 24-28 неделе беременности проводится ПГТТ. У беременных женщин, у которых не обнаружили нарушений углеводного обмена на ранних сроках беременности, между 24 и 28 неделями проводится ПГТТ с 75 г глюкозы. Прием 75 г глюкозы является безопасным нагрузочным диагностическим тестом для выявления нарушения углеводного обмена во время беременности (25).

По мнению экспертов самый лучший вариант, для проведения ПГТТ можно считать с 24 недель до 26 недели.

В некоторых исключительных случаях тест ПГТТ можно проводить до 32 недели беременности (если есть высокий риск ГСД, макросомии плода, вес ребенка больше 75 перцентили, фетопатии).

Показания и противопоказания к проведению ПГТТ во время беременности.

Полными противопоказаниями для проведения ПГТТ являются: индивидуальная непереносимость глюкозы, заболевания желудочно-кишечного тракта, манифестный сахарный диабет, обострение хронического панкреатита.

Ранний токсикоз у беременных, а также рвота, тошнота являются временным противопоказанием для проведения ПГТТ.

Строгий постельный режим, а также острое инфекционное или воспалительное заболевание являются временным противопоказанием для проведения ПГТТ.

Объяснения результатов тестирования проводят гинекологи, акушеры, а также врачи терапевты.

Тест ПГТТ проводится на фоне обычного питания, в течение 3 дней (дневной доза углеводов не должно быть менее 150г). Данный тест продолжается минимум 3 дня. Тест ПГТТ проводится натощак, после ночного голодания (8-14 часов голодания) (25,26). Последний прием пищи не должен быть более 30- 40 гр. углеводов. Воду можно пить без ограничений, это не запрещено. Курение запрещено до окончания теста. Лекарственные средства, которые влияют на уровень глюкозы крови (поливитамины, препараты железа, которые содержат углеводы, глюкокортикоиды, аденоблокаторы, раденомиметики), по возможности, следует принимать после окончания теста (27).

Этапы проведения ПГТТ.

На первом этапе данного теста уровень глюкозы в плазме венозной крови измеряется немедленно. После получения результатов, которые

указывает на манифестный сахарный диабет или гестационный сахарный диабет, дальнейшая нагрузка с глюкозой не проводится, дальше тест прекращается (28).

На втором этапе пациентка должна выпить раствор глюкозы в течении 5 минут, который состоит из 75 гр. сухой глюкозы, растворенной в 250 -300 мл теплой питьевой водой. Если используется моногидрат глюкозы, для проведения теста необходимо 82,5 г. вещества. Начало приема раствора глюкозы считается началом теста.

3-й этап. Следующие пробы крови для определения уровня глюкозы венозной плазмы берутся через 1 и 2 часа после нагрузки глюкозой. При получении результатов, указывающих на ГСД после 2-го забора крови, тест прекращается и третий забор крови не производится (27,28).

Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД и манифестного (впервые выявленного) СД во время беременности представлены в таблицы 1 и 2 (28).

Таблица 1. Пороговые значения глюкозы плазмы для диагностики гестационного сахарного диабета.

Глюкоза венозной плазмы натощак	ммоль/л > 5,1 но < 7,0
ГСД при тесте ПГТТ с 75 гр глюкозы	
через 1 час	> 10,0
через 2 час	> 8,5

Таблица 2. Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики манифестного сахарного диабета во время беременности. (20).

Манифестный (впервые выявленный сахарный диабет) у беременных	
Глюкоза венозной плазмы натощак	>7,0 ммоль/л
Гликированный гемоглобин	>6,5 ммоль/л
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	>11,1 ммоль/л

В результате данного теста в случаи получения аномальных значений впервые, можно предполагать диагноз манифестного сахарного диабета во

время беременности который подтверждается определением глюкозы венозной плазмы натощак или гликированного гемоглобина с помощью стандартизированных тестов (29).

При наличии симптомов гипергликемии для установления диагноза СД достаточно одного определения гипергликемии в диабетическом диапазоне. В случае выявления манифестного СД он должен быть в ближайшие сроки квалифицирован в какую-либо диагностическую категорию согласно действующей классификации ВОЗ, например, СД 1 типа, СД 2 типа (22).

Для беременных женщин с ГСД целевой уровень гликемического контроля составляет: глюкоза натощак $\leq 5,1$ ммоль/л но $<7,0$ и либо ≤ 10 ммоль/л через час после еды или $\geq 8,5$ и $11,1$ ммоль/л через 2 часа после еды (30).

Остаются нерешенные вопросы по поводу контроля глюкозы крови, при ведении женщин при наличие сахарного диабета в период беременности. Строгий контроль гликемии в течение суток предотвращает осложнений как матери, так и плода.

1.6. Вариабельность гликемии у беременных женщин с гестационным и прегестационным сахарным диабетом

Как известно, уже в 1989 году в Сент - Винсентской декларации была отмечена необходимость улучшить качество лечения больных с сахарным диабетом и обеспечить такой же уровень успешного вынашивания беременности, как и у здоровых женщин. Невзирая на серьезные достижения в диабетологии, сахарный диабет все еще является заболеванием с высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений. Важно отметить, что тезис академика В.Г. Баранова о необходимости достижения физиологических значений гликемии как основного условия успешного течения и результатов беременности у женщин с сахарным диабетом признан всеми (56).

Но достичь таких целевых уровней крайне сложно, поскольку во время беременности в организме матери происходят изменения метаболизма, связанные с обеспечением роста и развития плода. К примеру, высокий уровень релаксина у беременных с диабетом приводит к частым гипогликемиям в первой половине беременности. Это состояние сопровождается изменением выработки соматотропного гормона у плода и приводит к формированию макросомии на ранних стадиях. К тому же, повышение продукции плацентарных гормонов способствует нарастанию инсулинорезистентности, что существенно повышает потребность в инсулине у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом (57).

Выявление уровня гликированного гемоглобина является мерилем оценки состояния углеводного обмена у женщин с диабетом во время беременности, однако это позволяет лишь ретроспективно оценить состояние

углеводного обмена и нисколько не отражает частоту и амплитуду колебаний уровня глюкозы в течение суток. Также это не дает полную картину о длительности эпизодов гипергликемии, частоте и тяжести гипогликемических состояний, что очень важно. Задачу усложняет то, что были проведены исследования, в которых была отмечена высокая частота акушерских и перинатальных осложнений у женщин с сахарным диабетом при уровне гликированного гемоглобина близкого к целевым значениям.

Авторы данных исследований выдвинули версию о необходимости изучения новых маркеров углеводного обмена, что может стать предиктором развития акушерских, перинатальных и сосудистых осложнений у пациенток с сахарным диабетом.

С началом использования метода непрерывного мониторинга глюкозы в практике работы с пациентами существенно увеличились возможности получения более полной характеристики гликемического профиля о колебании уровня глюкозы в течение суток у пациенток с сахарным диабетом (58).

Отметим, что вариабельность концентрации глюкозы является одним из параметров гликемического профиля, полученного с помощью непрерывного мониторинга. Тем не менее, не так много данных исследований и литературы, подтверждающих влияние патологической вариабельности глюкозы на течение и исходы беременности у женщин с сахарным диабетом.

Более 40 лет используется метод постоянной подкожной инфузии инсулина в целях улучшения качества лечения беременных женщин с сахарным диабетом. Данные ряда исследований показали эффективность метода инсулинотерапии для достижения целевых значений гликемии и уменьшения частоты гипогликемических состояний. Однако, использование такого режима инсулинотерапии у женщин с сахарным диабетом во время беременности все еще остается спорным (дискуссионным).

Как считают ряд исследователей, вынашивание беременности были сопоставимы у пациенток, использовавших режим постоянной подкожной инфузии инсулина и у пациенток, получавших множественные инъекции инсулина.

Однако, данные работ других исследователей подтвердили преимущество использования постоянной подкожной инфузии инсулина в достижении целевого уровня гликемии у пациенток с сахарным диабетом. Исходя из этого, мы можем предположить, что причиной противоречивых данных о течении и исходах беременности у пациенток, использовавших постоянную подкожную инфузию инсулина и непрерывный мониторинг глюкозы, является отсутствие единой тактики инсулинотерапии с учетом гликемического профиля у беременных пациенток с сахарным диабетом при беременности.

К сожалению, до сих пор высока частотность акушерских и перинатальных осложнений у беременных женщин с сахарным диабетом 1-го

типа (33). Тем не менее, в последние десятилетия усилился научный и практический интерес к использованию инновативных методов лечения сахарного диабета, а именно к методу постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) и непрерывному мониторингованию глюкозы (НМГ) для улучшения качества лечения больных. За эти годы были проведены и проанализированы ряд прогрессивных исследований, были опубликованы данные мета-анализов, по результатам которых подтверждена эффективность использования ППИИ и НМГ у больных сахарным диабетом в улучшении гликемического контроля (41). Следует подчеркнуть, что пока недостаточна и противоречива информация об эффективности использования метода ППИИ и НМГ у беременных женщин с сахарным диабетом (СД) 1-го типа. К тому же в соответствующей литературе нет обоснования выбора режима инсулинотерапии у женщин с ГСД на этапе планирования и во время беременности. Конечно же, в основе выбора оптимального режима инсулинотерапии у беременных женщин с ГСД должны быть высокоинформативные методы контроля углеводного обмена.

Также важно напомнить, что внедрение новых методов контроля НМГ в межклеточной жидкости дало возможность расширить представление о продолжительности гипергликемических состояний, а также о частоте и тяжести гипогликемических эпизодов и степени вариабельности глюкозы у больных СД.

В научной литературе также активно обсуждается важность патологической вариабельности глюкозы в патогенезе эндотелиального повреждения, которое лежит в основе сосудистых осложнений у больных СД (42). Тем не менее, все еще отсутствует доказательная база, подтверждающая или опровергающая влияние патологической вариабельности глюкозы, а также длительности гипергликемических и гипогликемических состояний на частоту и тяжесть осложнений беременности у женщин с ГСД.

Вышеуказанные факты свидетельствуют о важности поиска высокоинформативных методов контроля гликемического профиля у женщин с ГСД, которые должны учитываться при выборе режима инсулинотерапии, а также эффективного в достижении физиологических значений гликемии, как основного условия профилактики осложнений течения беременности и родов. Особо отметим, что аспекты патогенетических механизмов развития эндотелиального повреждения у женщин с ГСД с различными характеристиками вариабельности гликемического профиля все еще являются неразработанными (59).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе ГКП на ПХВ «Городская больница №1» г. Нур - Султан, в эндокринологическом отделении, за период с января 2018 г. до декабря 2018 г. За время нашего исследования был проведен ретроспективный анализ истории болезней из архива 1 городской больницы, были отобраны 80 истории болезней беременных женщин с гестационным, прегестационным и впервые выявленным манифестным сахарным диабетом за период 2018 года.

Критерии включения - беременные женщины с гестационным, прегестационным и манифестным сахарным диабетом. Диагнозы устанавливались на основании протоколы диагностики сахарного диабета РК (Сахарный диабет при беременности, родах и послеродовом периоде), критерии диагностики представлены в таблицы 1 и 2.

Критерии исключения - беременные женщины с экстрагенитальной патологией, гипертензией, патологией печени и почек, при наличии эклампсии.

Все женщины находились под наблюдением в отделении эндокринологии 1 городской больницы города Астаны.

Проведено обследование 44 беременных женщин с гестационным и прегестационным сахарным диабетом, которым переведено общеклинические исследования: гематологические показатели, АЛТ, АСТ, билирубин, уровень креатинина, суточная протеинурия, определение показателей углеводного обмена: показателей С - пептида, глюкоза крови, уровня HbA1C, проведено мониторирование уровня глюкозы крови, проведена оценка уровня вариабельности гликемии. Диагностика гестационного, прегестационного и манифестного сахарного диабета устанавливалась на основании клинического протокола РК (Таблица 1, 2).

Мониторинг глюкозы крови методом SMBG. Вариабельность рассчитывалась по показателю стандартного отклонения (SD) с использованием калькулятора EasyGV (version9.0), (N. Hill, 2009).

Проведен анализ исходов родоразрешения для матери и плода по данным медицинской документации ПЦ1, ПЦ3 и Центра Перинатальной профилактики г Нур-Султан. Расчет отклонений массы тела и роста плода определялся по перцентильям по отношению к сроку гестации по калькулятору Auxology, стандартизованному для европейской популяции [Hermanussen M, Auxology: An Update, Horm Res Paediatr 2010;74:153–164].

Проведен анализ исходов беременности по данным медицинской документации ПЦ1, ПЦ3 и Центра Перинатальной профилактики.

Статистический анализ.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась на компьютере с помощью статистических программ Microsoft Office Excel и Statistica 6.0.

В нашей исследовательской работе использовались следующие параметрические методы: описательная статистика – средняя арифметическая величина и стандартное отклонение, определение критического значения t-критерия Стьюдента для требуемого уровня значимости.

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

Кроме того использовался расчет непараметрического коэффициента корреляции Спирмена для двух количественных случайных величин по формуле:

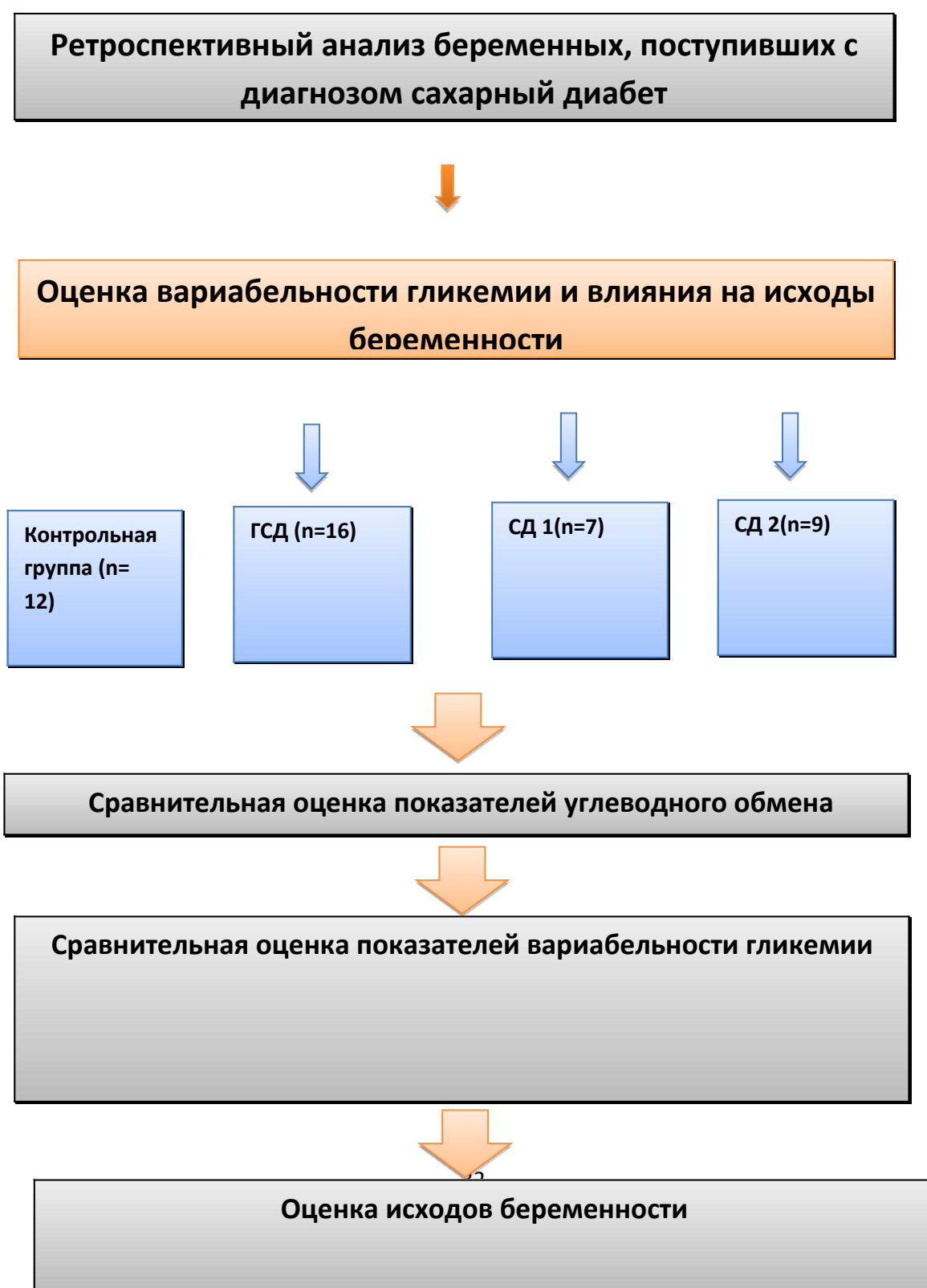
$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

Данные были обработаны при помощи программы Statistica for Windows. v.6.0.

Дизайн исследования представлен на рисунке 8.

Рисунок 8 - Дизайн исследования

Дизайн исследования



ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика групп пациентов

На 1 этапе - проанализировано 80 историй болезней беременные женщины с сахарным диабетом. Все женщины находились под наблюдением в отделении эндокринологии 1 городской больницы город Нур-Султан.

В таблице 3, и в рисунке 9 представлены основные характеристики всех беременных с сахарным диабетом, обследованных в эндокринологическом отделении г. Нур-Султан в 2018 году.

Как видно из таблицы 3 и рисунка 9, среди беременных с сахарным диабетом, чаще встречался ГСД (71,25%), реже СД 1 типа (12,5%), а сахарный диабет 2 типа встречался у 13 (16,25%).

Средний возраст беременных был ниже при СД1, однако достоверной разницы не выявлено. Средний возраст беременных с ГСД составляет 32,79 лет, беременные с диагнозом сахарный диабет 1 типа 29,3 лет, а средний возраст беременных с сахарным диабетом 2 типа составляет 32,52 лет. Средний показатель индекс масса тела ИМТ кг/м² был достоверно выше у пациенток с СД2, в сравнении с СД 1. Средний показатель индекс масса тела (ИМТ кг/м²) беременных с ГСД составляет 29,49 кг/м², у беременных с диагнозом сахарный диабет 1 типа средний показатель индекс масса тела 23,9 кг/м², а у беременных с сахарным диабетом индекс масса тела 32,52 кг/м².

Таблица 3. Характеристика беременных с сахарным диабетом (клинические показатели), всего 80 человек.

Характеристика	ГСД	СД1	СД2
Всего, человек (%)	57 (71,25)	10 (12,5)	13 (16,25)
Возраст, лет, М±δ	32.79 ± 5,89	29.3 ± 6,99	33.71 ± 5,66
ИМТ (кг/м ²), М±δ	29.49 ± 6,43	23.9 ± 6,98*	32.52 ± 6,93*
НbA1C (%), М±δ	5.39 ± 0,56*	6.79 ± 1,98	8.17 ± 3,19*

*p < 0,05

Как видно из таблицы достоверное отличие в уровне компенсации по гликированному гемоглобину было между СД2 и ГСД. Компенсация пациентов СД1 было хуже, чем при ГСД, однако лучше, чем при СД2. Это связано с более лучшей подготовкой беременности в этой группе больных. Кроме того, в группе больных с СД2 были пациенты с впервые выявленным диабетом.

Показатели возраста пациентов достоверно не отличались. Средний уровень гликированного гемоглобина при ГСД был в пределах критерия компенсации для гестационного диабета.

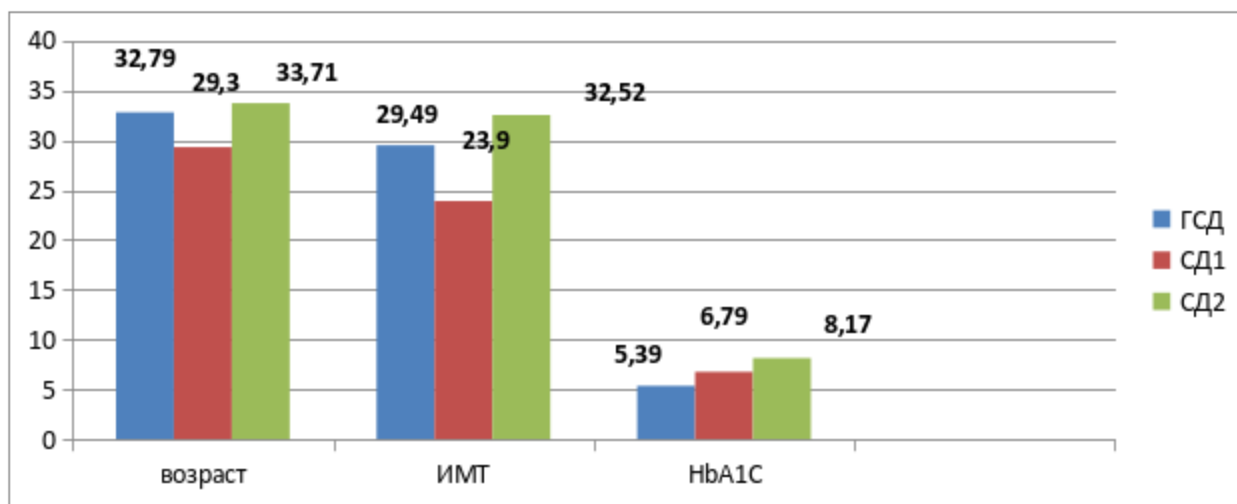


Рисунок 9 - Возраст, ИМТ и уровень HbA1C у беременных с различными типами сахарного диабета (всего 80 пациентов).

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) по средним показателем был выше у беременных с сахарным диабетом 2 типа (8,17%). Самый низкий показатель уровень гликированного гемоглобина был выявлен у беременных с гестационным сахарным диабетом (5,39%). Средний показатель гликированного гемоглобина у беременных с сахарным диабетом 1 типа был 6,79% у беременных с СД2 (8,17%), в сравнении с ГСД (5,39%), $p < 0,05$.

В таблице 4 и рисунке 11 представлена характеристика выявляемости сахарного диабета при беременности по возрастным категориям.

Как видно из таблицы сахарный диабет 1 типа в большей степени представлен возрастной категории 20-30 лет. А ГСД и СД2 возрастной категории 30-40 лет. Это подтверждает зависимость частоты выявляемости ГСД и СД2 с увеличением возраста беременной.

В таблице 5 представлены данные частоты сердечных сокращений и показателей артериального давления у беременных.

Таблица 4 - Сахарный диабет у беременных по возрастным категориям.

Характеристика	Возраст (лет)		
	20-30	30-40	40+
ГСД (n=57)	20 (35,09%)	29 (50,88%)	8 (14,03%)
СД1 (n=10)	6 (60%)	4 (40%)	-
СД2 (n=13)	3 (23,08%)	9 (69,23%)	1 (7,69%)

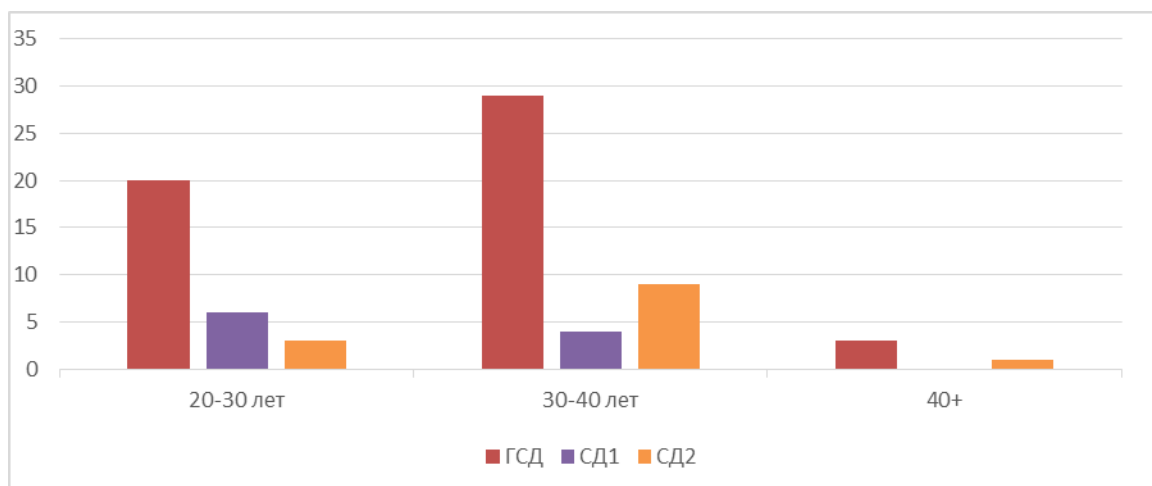


Рисунок 10 - Сахарный диабет у беременных по возрастным категориям.

Таблица 5. Частота сердечных сокращении и показатели артериального давления.

Характеристика	ГСД	СД1	СД2
Возраст (лет)	32,8±5.8	29,3±6.8	33,7±5,6
САД (мм.рт.ст.)	113,7±11.2	109,1±23,7	113,1±9,4
ДАД (мм.рт.ст)	70,5±4.1	69,2±12,6	72.2±6,9

Как видно из таблицы 5, средний уровень систолического давления выше у беременных с ГСД (113,7 мм.рт.ст), самый низкий уровень у беременных с СД 1 типа (109мм.рт.ст.). По таблице видно, что максимальный показатель диастолического давления, зарегистрирован при СД2 (72,2 мм.рт.ст.), а самый низкий уровень диастолического давления был зарегистрирован у беременных с СД1 типа (69 мм.рт.ст.). Однако разница между показателями была не достоверна.

Средний уровень частоты сердечных сокращения был выше у беременных с ГСД (78,16 в мин), а самый низкий уровень частота сердечных сокращения был зарегистрирован у беременных женщин с СД1 типа (76,8 в мин).

С целью оценки приверженности беременных женщин к проведению мониторингованию глюкозы 4-6 и более раз в сутки среди 80 женщин, с имеющимися на руках глюкометрами был проведен опрос «как часто они самостоятельно проверяет уровень глюкозы в крови в течение суток». Данные представлены на рисунке 11.

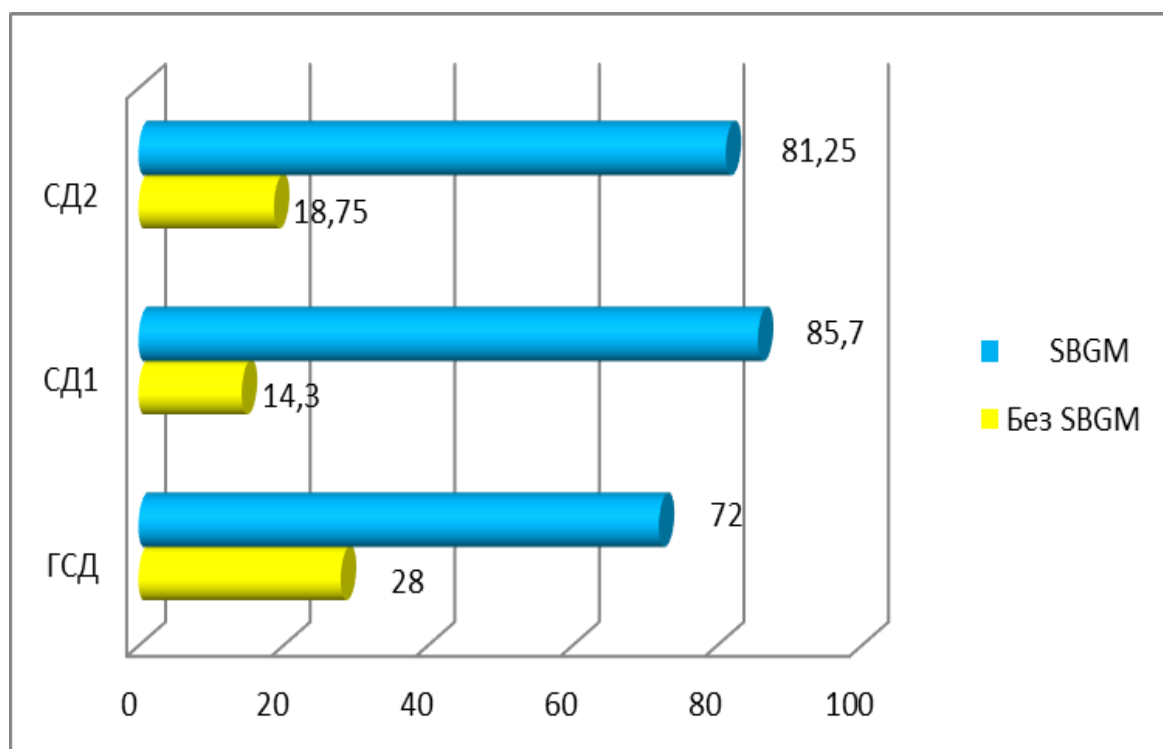


Рисунок 11- Количество пациентов отказывающихся от мониторингования гликемии.

Как видно из рисунка, несмотря на наличие глюкометра, более трети пациентов отказываются мониторировать глюкозу крови 4-6 раз в сутки даже в условиях стационарного обследования, большинство из них (28%) пациенты с ГСД. В результате, это группа пациентов не “замечит” повышенный уровень глюкозы в постпрандиальном состоянии в 3-м триместре беременности, что создаст высокий риск макросомии.

3.2. Исходы родов и углеводный обмен у беременных с гестационным и прегестационным сахарным диабетом

На 2 этапе исследования для оценки эффективности мониторинга гликемии и влияния уровня показателей гликемического контроля на исходы беременности было обследовано 44 беременных, из них 12 беременные женщины в контрольной группе.

Было выделено 4 группы. 12 беременных (27,27%) с нормальными показателями углеводного обмена составили контрольную группу, у 16 (36,36%) беременных зарегистрирован ГСД, у 7 (15,9%) СД1, а у 9 (20,45%) СД2. На рисунке 12 представлено распределение пациентов по группам.

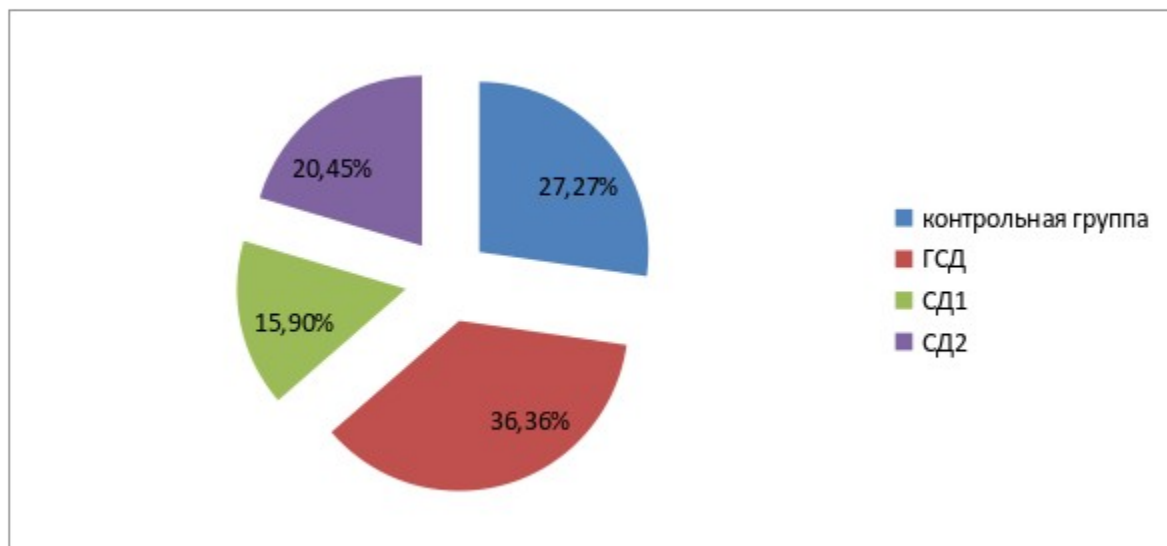


Рисунок 12 - Распределение пациентов по группам (всего 44 беременных).

3.3. Показатели уровня гликемии и вариабельность гликемии

С целью определение вариабельности гликемии и среднего уровня глюкозы в течение суток, был проведен статический анализ во всех исследуемых группах.

В таблице 6 представлены сравнительные показатели уровня гликированного гемоглобина, среднего уровня гликемии и коэффициента вариабельности гликемии у 44 беременных в обследованных группах.

Как видно по таблице средний уровень гликированного гемоглобина в группе беременных с гестационном сахарным диабетом и в контрольной группе достоверно не отличались. В группе беременных с СД2 типа и с СД 1 типа средний уровень HbA1C был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Из таблицы 6 видно, что средний уровень глюкозы в течение суток статистически не отличились ($p > 0,05$) во всех исследуемых группах. По коэффициенту вариабельности в контрольной группе и в группе беременных женщин с ГСД, достоверной разницы не выявлено. При этом в группе беременных с СД1 и СД2 типа коэффициент вариабельности достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой ($23,81 \pm 15,62$ и $20,08 \pm 11,10$ против $11,39 \pm 4,43$) соответственно.

Таблица 6. Сравнительные показатели уровня гликированного гемоглобина, среднего уровня гликемии и коэффициента вариабельности гликемии.

Группы (количество, чел)	HbA1c	Средний уровень глюкозы в течение суток М (моль/л)	SD (стандартная девиация)	CV% коэффициент вариабельности (100*SD/M)	Минимальный показатель CV% коэффициента вариабельности	Максимальный показатель CV% коэффициента вариабельности
Контрольная группа (12)	5,15±0,40	4,99 ± 0,43	0,60 ± 0,43	11,39 ± 4,43	5,35	20,08
ГСД (16)	5,19±0,51	5,27 ± 0,44	0,81 ± 0,59	15,19 ± 9,89	5,74	46,20
СД 1 (7)	7,6±2,59*	5,66 ± 0,43	1,21 ± 0,69	23,81 ± 15,62*	10,79	51,45
СД 2 (9)	8,32±4,02*	6,28 ± 1,00	1,15 ± 0,48	20,08 ± 11,10*	10,16	45,98
Р по	* $p < 0,05$			* $p < 0,05$		

отнашению к контрольной группе						
--------------------------------	--	--	--	--	--	--

3.4. Исходы родоразрешения у исследованных клинических групп

Таблица 7. Характеристика пациентов по исходам родов.

Группы	Срок родов (неделя)	Самопроизвольные роды, всего (%) (n=22)	Кесарево сечение всего (%) (n=22)
Контрольная группа (12)	38,5±1,88	7 (58.3)	5 (41.7)
ГСД (16)	38,81±1,33	11 (68.75)	5 (31.25)
СД1 (7)	37±1,73	2 (28.57)	5 (71.4)
СД2 (9)	38,5±2,59	2 (22.2)	7 (77.8)

Как видно из таблицы 7 пациентов, у которых беременность закончилась самопроизвольными родами всего было 22 (50%). Из них в контрольной группе 7 человек (58,3%), в группе беременных с ГСД 11 человек (68,75%), в группе беременных женщин с СД1 типа 2 человека (28,57%), а в группе беременных женщин с СД2 типа было 2 человека (22,2%).

Пациенты у которых беременность закончилась кесаревым сечением всего было 22 (50%). Из них в контрольной группе 5 человек (41,7%), в группе беременных с ГСД 5 человек (31,25%) в группе беременных женщин с СД1 типа 5 (71,4%), а в группе беременных женщин с СД2 типа было 7 человек (77,8%).

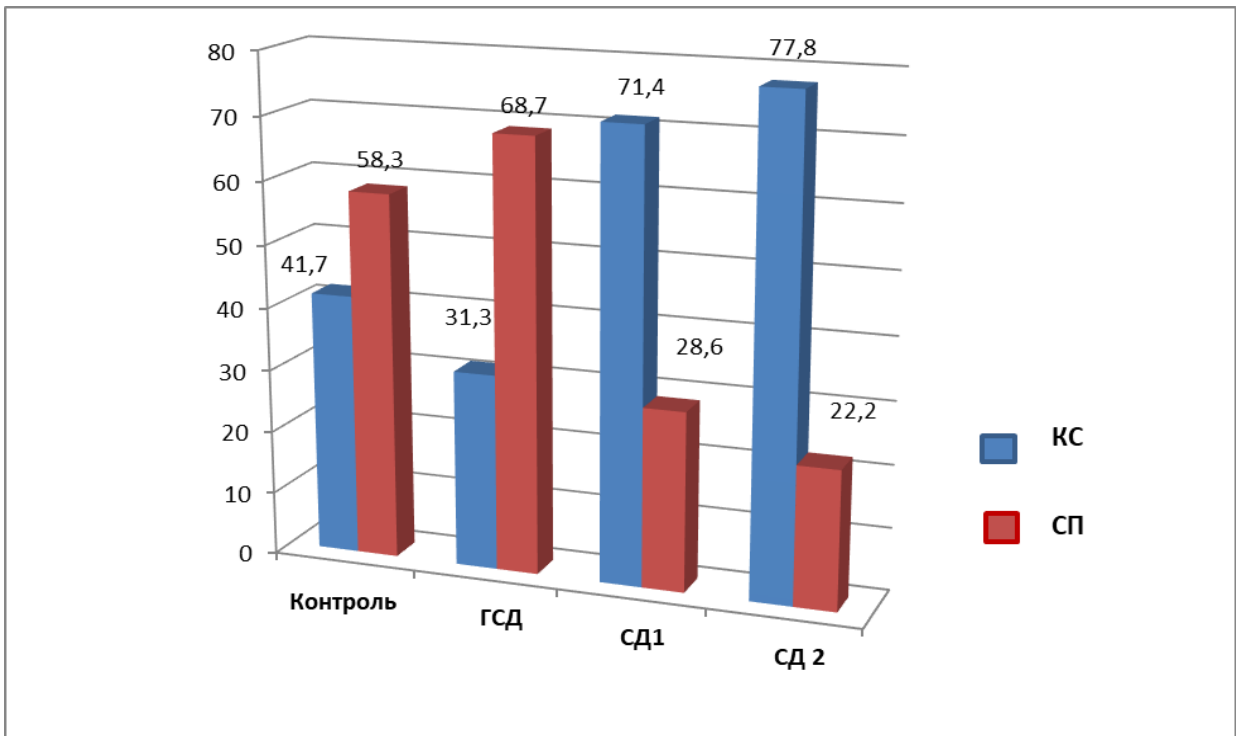


Рисунок 13 - Характеристика родов у беременных с гестационным и прегестационным сахарным диабетом которые закончились с родоразрешением.

Как видно по таблице 7, из 44 беременных женщин с сахарным диабетом, у 22(50%) были самопроизвольные роды, а также у 22(50%) беременных роды закончилось с кесаревым сечением.

Как видно из рисунок 13 , в группе беременных женщин с ГСД (68,75%) и в контрольный группе (58,33%) наибольший процент составляют самопроизвольные роды, а в группах беременных женщин с СД1 (71,43%) и СД2 (77,78%) типа наибольшее процент составляют роды посредством кесарева сечения.

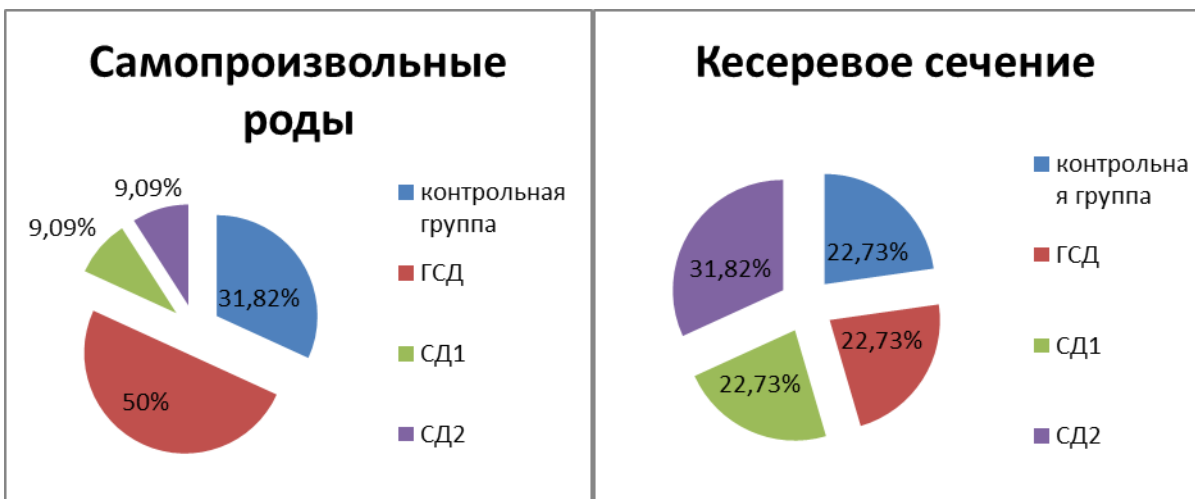


Рисунок 14 - Характеристика пациентов по исходам родов.

Как видно по рисунок 14 у пациентов, у которых беременность закончился с самопроизвольными родами было всего 22 беременных женщин. Из них 7 (31,82%) пациент в контрольный группе, в группе с беременными женщинами с ГСД было 11 (50%), в группе беременных с СД 1 типа 2 (9,09%), а в группе беременных женщин с СД2 типа была 2 (9,09%) пациент. Пациенты, у которых беременность закончилась с кесаревым сечением всего было 22 беременных женщин. Из них в контрольный группе была 5 (22,73%), в группе беременных с ГСД 5 (22,73%), в группе беременных женщин с СД1 типа было 5 (22,73%), а также в группе беременных женщин с СД2 типа была 7 (31,82%) пациентов.

Исходы родоразрешения и показатели макросомии представлено в таблице 8.

Таблица 8. Исходы родоразрешения и показатели макросомии.

Группы (количество, чел)	Возраст (лет)	Сроки родов (неделя)	НbA1c	Кесарево сечение Всего (%)	Число пациентов с превышением веса плода более 90 перцентилей , всего (%)	Перцентили превышения веса плода	Перцентил и превышения роста плода
Контрольная группа (12)	35,42±6,69	38,5±1,88	5,15±0,40*	5 (41.7)	1 (8,33)	50,49±31,86**	67,50±31,86***
ГСД (16)	30,94±6,23	38,81±1,33	5,19±0,51	5 (31.25)	4 (25,00)	60,11 ± 31,66	75,97 ± 28,43
СД1 (7)	28,43±4,86	37,0 ±1,73	7,6±2,59	5 (71.4)	2 (28,57)	81,4 ± 22,72 *	87,71 ± 12,38*
СД2 (9)	35,11±5,23	38,5 ±2,59	8,32±4,02*	7 (77.8)	5 (55,56)	81,06±19,67*	95,00 ± 6,26**
			*p < 0,05			*** p < 0,05	* p < 0,05 ** p < 0,05

3.5 Показатели макросомии и средние показатели роста и веса по перцентили

В данной исследовании был проведен анализ исходов родоразрешения для матери и плода. Расчет отклонений массы тела и роста плода определялся по перцентильям по отношению к сроку гестации по калькулятору Auhology, стандартизованному для европейской популяции [Hermanussen M, Auhology: An Update, Horm Res Paediatr 2010;74:153–164] (43).

С целью определения макросомии у новорожденных был проведен статический анализ. В таблице 10 показано исходы родоразрешениях и средние веса по процентильным таблицам новорожденных в разных клинических группах.

Таблица 9. Исходы родов и показатель макросомии по перцентильям.

Характеристика (n=44)	90 перцентиль и более	90-50 перцентиль	Менее 50 перцентиль
Контрольная группа (n=12)	1(8,3%)	5 (41,7%)	6 (50%)
ГСД (n=16)	4 (25%)	7 (43,8%)	5 (31,2%)
СД 1 (n=7)	2 (28,6%)	4 (57,1%)	1 (14,3%)
СД2 (n=9)	5 (55,5%)	3 (33,3%)	1 (11,2%)

Как видно по таблице 9 и рисунка 15, в контрольной группе, из 12 беременных женщин, только у 1 новорожденного (8,3%) масса тела при рождении превышала более 90 перцентиль, у 5 новорожденных (41,7%) превышение массы тела составило менее 90, но выше 50 перцентиль, у 6 новорожденных (50%) менее 50 перцентиль.

В группе женщин с ГСД (16 беременных) у 4 новорожденных (25%) масса тела при рождениях превышала более 90 перцентиль, у 7 новорожденных (43,8%) превышение массы тела составило менее 90, но выше 50 перцентиль, а у 5 новорожденных (31,2%) менее 50 перцентиль. Наибольшее количество новорожденных с превышение 90 перцентиль выявлено в группе СД1 – 28,6% и СД2 -55.5 %.

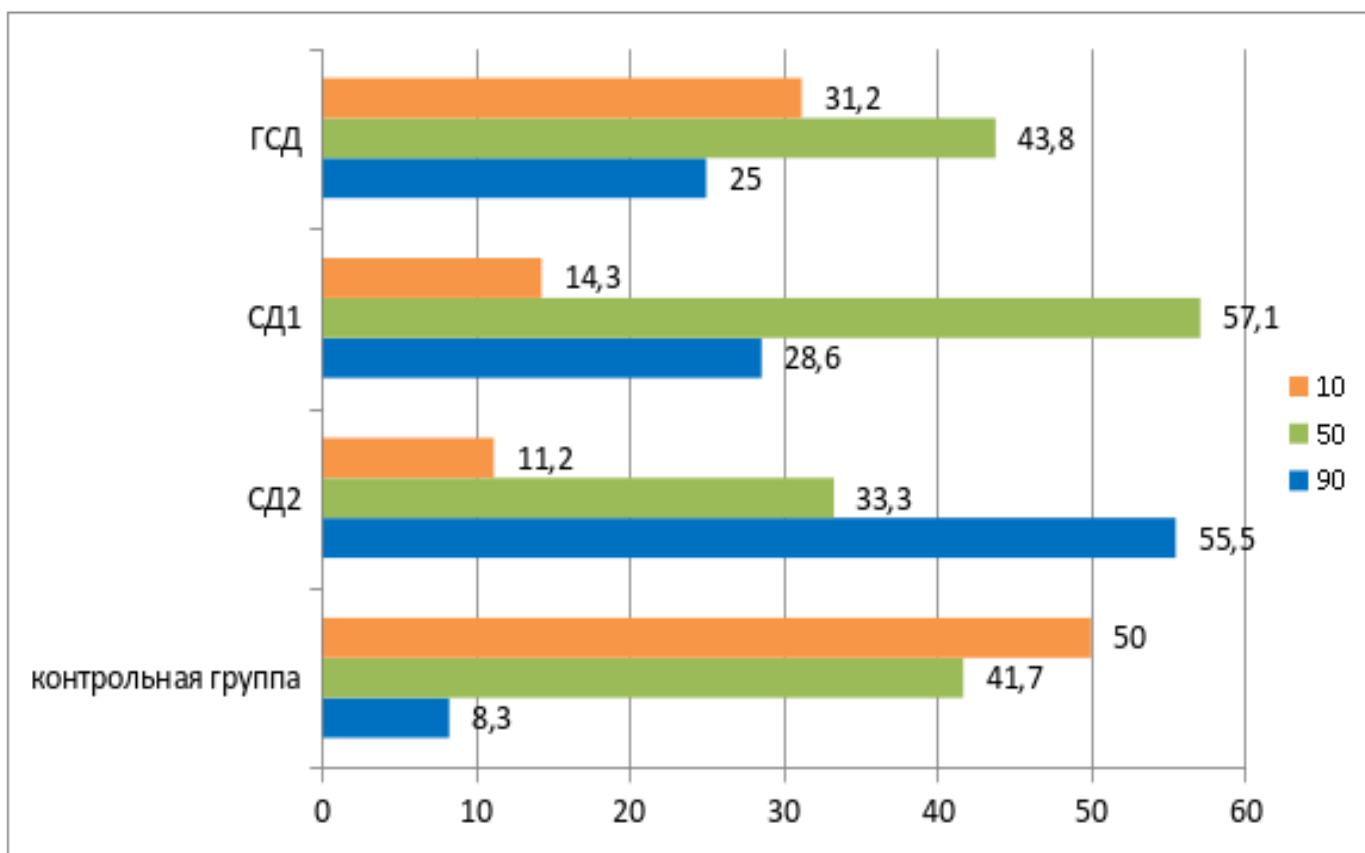


Рисунок 15 - Исходы родоразрешение и показатели макросомии по перцентилям.

В таблице 10, показано соотношение вес и роста новорожденных по перцентилям.

Таблица 10. Соотношение веса и роста новорожденных по перцентилям.

Характеристика	Вес в граммах	Вес в перцентилях		Рост в см-х	Рост по перцентилям	
		Вес	Отклонение		Рост	Отклонение
Контрольная группа(12)	3260,25±624,04	50,49	-0,04%	50,92±3,82	67,5	0,78%
ГСД(16)	3510±524,98	60,11	0,33%	52,19±3,47	75,9	1,19%
СД1(7)	3604,14±933,75	81,4	1,34%	52,29±4,23	87,7	1,89%

СД2(9)	4075±607,84	81,6	1,4%	55,67±3,83	95,2	2,91%
--------	-------------	------	------	------------	------	-------

Как видно по таблице, средний показатель веса ребенка в рождении наиболее в группе беременных женщин с сахарным диабетом 2 типа (4075±607,84 г), а наименьший показатель в контрольной группе (3260,3±525 г).

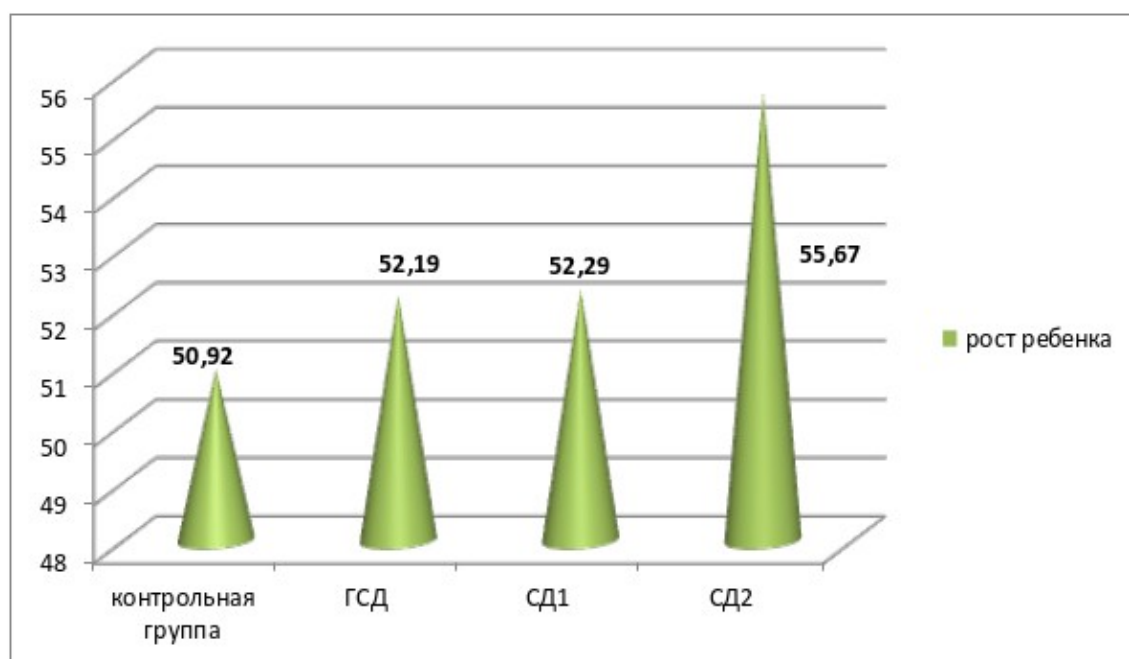


Рисунок 16 - Средние показатели роста новорожденных в исследуемых группах.

В рисунке 16 отражена средние показатели роста новорожденных в разных исследуемых группах. Как видно по рисункам, рост новорожденных в группе беременных женщин с сахарным диабетом 2 типа, наибольшее, чем у других группах (55,67 см). В контрольной группе, рост новорожденных по перцентили, меньше, чем у других групп (50,92см). По данном рисункам видно, что, средние показатели роста новорожденных в группе беременных с ГСД и в группе беременных с СД1 типа достоверно не отличаются.

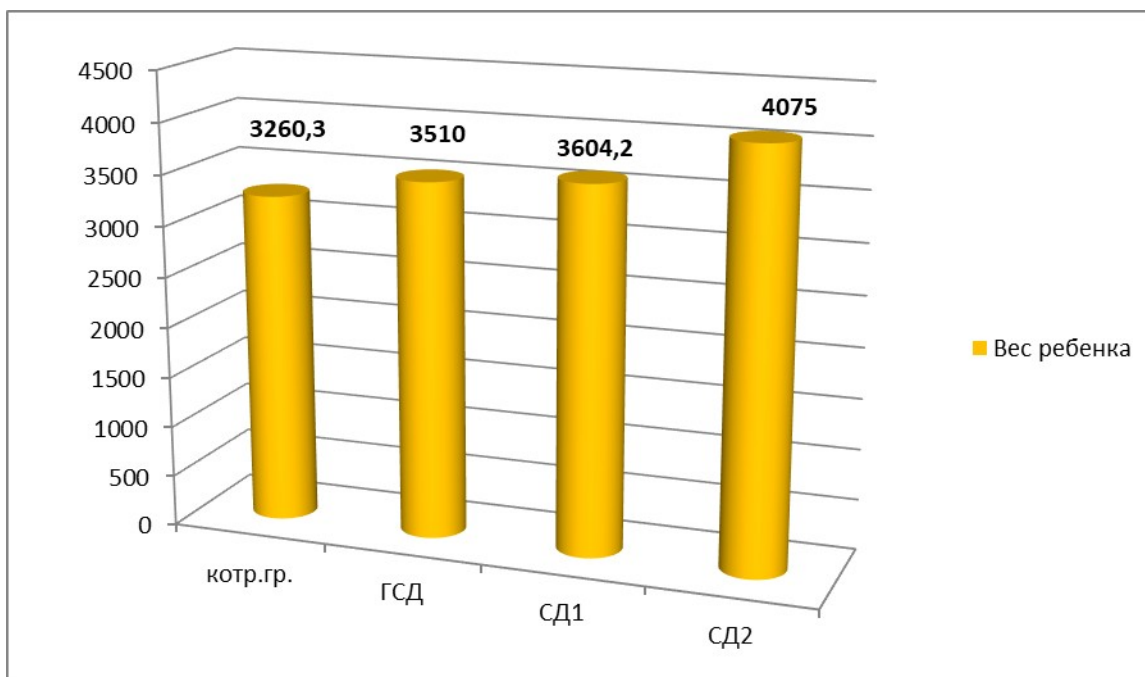


Рисунок 17 - Средние показатели веса новорожденного в исследуемых группах.

В рисунке 17 представлены данные средние показатели веса новорожденного в разных исследуемых группах. Как видно по рисункам, средний показатель веса у новорожденных наиболее выше в группе беременных с СД2 типа (4075 гр), а в контрольной группе наименьший показатель веса (3260,3гр).

Данные нашего исследования очередной раз подтвердили, что средние показатели масса тела и роста новорожденных достоверно выше в группе беременных женщин с сахарным диабетом 2 типа. В контрольной группе средние показатели масса тела и роста у новорожденных меньше, чем у других групп.

Глава 4. Заключение

Прогрессивный рост числа больных с сахарным диабетом в мире, обусловленный как врожденными генетическими факторами, так и приобретенными на фоне воздействия факторов внешней среды значительно увеличили показатели заболеваемости сахарным диабетом среди женщин репродуктивного возраста (1-4).

В нашем исследовании из 80 женщин, госпитализированных в городскую клиническую больницу №1 г. Нур - Султан с диагнозом «сахарный диабет» - у 28,75% был диагностирован прегестационным сахарный диабет (сахарный диабет 1 типа у 12,5%, сахарный диабет 2 типа у 16,25%). У большинства пациенток (71,25%) сахарный диабет был диагностирован впервые, показатели уровня углеводного обмена соответствовали диагнозу «гестационный сахарный диабет, ГСД». Показатели уровня компенсации углеводного обмена были наихудшими в группе больных с сахарным диабетом 2 типа (уровень гликированного гемоглобина $8.17 \pm 3,19\%$). При сахарном диабете 1 типа уровень гликированного гемоглобина был ниже - $6.79 \pm 1,98\%$, а у больных с ГСД, несмотря на гипергликемию соответствовал норме - $5.39 \pm 0,56\%$. Эти результаты свидетельствуют о том, что длительность нарушений углеводного обмена при ГСД не более 3 месяцев, именно в процессе беременности дневные колебания гликемии наиболее опасны для развития плода. В этой связи можно согласиться с авторами (53), которые не рекомендуют считать гликированный гемоглобин показателем компенсации сахарного диабета при беременности. Особое внимания требует факт, что несмотря на наличие глюкометров значительная часть пациентов (28% пациентов с ГСД и 18,75% с СД2) не использовала мониторинг гликемии для оценки параметром углеводного обмена. Отсутствие мониторинга не позволяет полноценно компенсировать углеводный обмен в течение суток и способствует риску осложнений в родах, в первую очередь макросомии (54).

Для анализа эффективности мониторинга гликемии было обследовано 44 пациенток (12 контрольная группа, 32 исследуемая группа). Нами выявлено, что показатели степени макросомии плода по показателям процента превышения перцентилей в соответствии со сроком гестации при СД2 и СД1 ($81,06 \pm 19,67\%$ и $81,4 \pm 22,72\%$, соответственно) достоверно превышают показатели у контрольной группы ($50,49 \pm 31,86\%$, $p < 0,05$) и коррелирует с показателями гликированного гемоглобина и степенью вариабельности гликемии что свидетельствует о недостаточной компенсации углеводного обмена. Показатели степени макросомии плода при ГСД ($60,11 \pm 31,66\%$) также превышают показатели контрольной группы, но не достоверно ($p > 0,05$), в то же время отмечена корреляция со степенью вариабельности гликемии, что свидетельствует о недостаточной компенсации углеводного обмена. Показатель вариабельности гликемии и

максимальный уровень гликемии положительно коррелируют с показателями макросомии. Показатели только тощаковой гликемии не коррелируют с показателями степени макросомии при ГСД и СД2.

Таким образом, компенсация углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом, независимо от типа диабета требует жесткого контроля уровня гликемии, который возможен в условиях мониторинга глюкозы не менее 4-6 раз в сутки. Выявленные в нашем исследовании влияние гипергликемии и высокой вариабельности гликемии на исходы беременности, развитие макросомии, осложнения в послеродовом периоде у женщин с различными типами сахарного диабета отмечено в последних исследованиях [59-66]. Однако конкретные рекомендации для рутинной практики врача эндокринолога, акушера гинеколога по исследованию вариабельности только обсуждаются [67-76].

Выводы:

1. Среди обследованных беременных женщин с наличием сахарного диабета 68.7% составили больные с ГСД, 12% с СД1 и 15.7% с СД2.
2. 28% пациентов с ГСД и 18.75% с СД2 не проводят регулярный мониторинг уровня гликемии, при наличии глюкометра.
3. Показатели степени макросомии плода при СД2 и СД1 достоверно превышают показатели контрольной группы и коррелирует с показателями гликированного гемоглобина и степенью вариабельности гликемии что свидетельствует о недостаточной компенсации углеводного обмена.
4. Показатели степени макросомии плода при ГСД превышают показатели контрольной группы и коррелируют со степенью вариабельности гликемии, что свидетельствует о недостаточной компенсации углеводного обмена.
5. Показатель вариабельности гликемии и максимальный уровень гликемии положительно коррелируют с показателями макросомии.

Практические рекомендации:

Для профилактики осложнения беременности рекомендовано проведение мониторинга гликемии от 6 до 8 раз в сутки с выявлением и коррекцией максимальных показателей и расчета вариабельности для обеспечения коррекции терапии с целью предупреждения осложнений родоразрешения.

На основе данных мониторинга подсчет процента стандартного отклонения позволит оценить возможные риски осложнения беременности в процессе пренатального амбулаторного наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Fronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, et al. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 Volume Set, 4th Edition. Wiley-Blackwell, 2015.
2. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition, 2013-2017 гг.
3. WHO report. 2014. [(accessed on 3 March 2014)].
4. Becker J. Multiple gestation and gestational diabetes mellitus. 1st World Congress: Venice 2009: 26
5. Е.В. Шереметьева, Е.Н. Андреева Сахарный диабет и беременность: научно-практическое руководство / под ред. И.И. Дедова /. - М.: Издательский дом Видар-М, 2011
6. <http://rupubmed.com>, гестационный сахарный диабет
7. https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/014_2014.pdf
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404472/>
9. <https://tamihailova.ru/beremennost/pravila-provedeniya-pggt>.
10. Данные национального регистра СД РК, 2016 год.
11. Тохтарова Н.Н. и соавт. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Казахстана (результаты регистрового национального исследования NOMAD. Medicine (Almaty)- 2017 - №6 (180).
12. Клинический протокол «Сахарный диабет» РК, 2017 год
<https://diseases.medelement.com/disease/сахарный-диабет-2-типа-2017/15316>.
13. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24934>
14. <https://cyberleninka.ru/article/n/reproduktivnyye-poteri-kak-mediko-sotsialnaya-problema-demograficheskogo-razvitiya-rossii>
15. Протокол №26 «Сахарный диабет при беременности, родах и послеродовом периоде» от 18 августа 2017 года, Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
16. Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения)
17. www.medlinks.ru/article.php?sid=57475
18. rupubmed.com/diabet/14406
19. О.С. Игумнова, Н.Б. Чагай Ставропольская государственная медицинская академия, 2008УДК 618.3:616.379-008.64
20. Л.Л. Болотская, Н.В. Ефремова, Ю.И. Сунцов ФГУ
21. <http://rupubmed.com/diabet/14406>
22. <http://www.kgmu.kz/media/kgmudoc/Abstractbook.pdf>
23. https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/014_2014.pdf
24. http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/gestantsionni_sax_diabet_.pdf

25. http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/gestacionnyu_saharnyy_diabet_diagnostika_lechenie_poslerodovoe_nablyudenie.docx
26. http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/gestantsionni_sax_diabet_.pdf
27. http://gov.cap.ru/UserFiles/orgs/GrvId_11/gestacionnij_saharnij_diabet_diagnostika_lechenie_poslerodovoe_nablyudenie.pdf
28. <https://tamihailova.ru/beremennost/pravila-provedeniya-pggt>.
29. <http://zodorov.ru/pisemo-ministerstva-zdravoohraneniya-rf-ot-17-dekabrya-2013-g-v5.html?page=6>
30. <https://diseases.medelement.com/disease/8/13934>
31. Э.К. Айламазян, 2014; Н. Wahabi, 2010; Р. Дамм, Н. Мерсебах, 2014).
32. В.Г. Баранов, Л.Л. Либерман, 1963; В.Г. Баранов, 1967
33. Э.К. Айламазян, Е.И. Абашова, 2017
34. К. Dungan, 2008; R. Borg, J. Kuenen, 2010.
35. Э.К. Айламазян, Е.И. Абашова, 2017; А.З. Feldman, 2016).
36. Т. Chen, F. Xu, 2013; J. Bolinder, 2016; R.W. Beck, 2017
37. М.Г. DalfrA, 2011; А.Л. Secher, L. Ringholm, 2013; D.S. Feig, E. Asztalos, 2016; D.S. Feig, 2018
38. D.M. Barnett, 2005; M.L. Misso, 2010; A. Melidonis, 2016
39. (А. Mukhopadhyay, 2007; L. Volpe, 2010; D. Farrar, 2016).
40. А.Д. Wollitzer, 2010; D. Bruttomesso, 2011; D.S. Feig, 2018
41. Т. Battelino, 2012; E. Wender-Ozegowska, 2013; J.C. Pickup, 2015
42. (S.O. Oyibo, 2002; L. Monnier, 2008
43. [Riobello C1](#), et al. KCNQ1 gene variants in the risk for type 2 diabetes and impaired renal function in the Spanish Renastur cohort. [Mol Cell Endocrinol](#). 2016 May 15;427:86-91.
44. [Yong RY](#) et al. Complex Copy Number Variation of AMY1 does not Associate with Obesity in two East Asian Cohorts. [Hum Mutat](#). 2016 Jul;37(7):669-78
45. [Natsuko Hashimoto](#) et al. SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter. *Journal of Human Genetics* volume 56, pages 846–851 (2011).
46. [Wang D1](#), [Kranz-Eble P](#), [De Vivo DC](#). Mutational analysis of GLUT1 (SLC2A1) in Glut-1 deficiency syndrome. [Hum Mutat](#). 2000 Sep;16(3):224-31.
47. [G. Michael Besser MD](#), [Michael O. Thorner](#). *Comprehensive Clinical Endocrinology, Third Edition* 3rd Edition, 2002.
48. [Shimizu T1](#), [Parker JC](#), [Najafi H](#), [Matschinsky FM](#).
49. <https://diet.boltai.com/topics/ostorozhno-fruktoza-ozhirenie-i-drugie-nepriyatnosti>. 1022011, Pages 279-301.

50. Aparicio D, et al. J Biol Chem, 2013 Apr 26. PMID 23482565, [Free PMC Article](#).
51. [Malonyl coenzyme A decarboxylase deficiency: early dietary restriction and time course of cardiomyopathy](#). Prada CE, et al. Pediatrics, 2012 Aug. PMID 22778304.
52. <http://dendrit.ru/page/show/mnemonic/biosintez-zhirnyh-kislot-triacilglicerol/>
53. Боровик Н. Б., Тиселько А. В., Аржанова О.Н. и соавт. Результаты использования новых критериев диагностики и лечения гестационного сахарного диабета. // Журнал акушерства и женских болезней, Санкт-Петербург, 2015. – 4.
54. Карасева Е. В., Гузий Е.А. Гестационный сахарный диабет и макросомия. //Здоровье и образование в 21 веке, 2018.-20-3, стр 57-60.
55. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet. 1998; 352: 837–853.
56. Glasgow RE, Christiansen SM, Kurz D, King DK, Wolley T, Faber AJ, et al. Engagement in a diabetes self-management website; usage patterns and generalizability of program use. Journal of Medical Internet Research 2011; 13(1): e9.
57. Wang J, Zgibor J, Matthews JT, Charron-Prochownik D, Sereika SM, Siminerio L, Self-monitoring of blood glucose is associated with problem-solving skills in hyperglycemia and hypoglycemia. Diabetes Educ 2012;38(2):207-218.
58. Norris SL, Lau J, Smith SL, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. Diabetes Care 2002 Jul;25(7): 1159-1171.
59. Hsu CC, Chang HY, Huang MC, Hwang SL, Yang YC, Lee YS, et al. HbA1c variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes; a 7-year prospective cohort study. Diabetologia 2012 Dec;55(12) :3163-3172.
60. Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2018; 218:B2.
61. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. Ann Intern Med 2013; 159:123.
62. Poprzeczny AJ, Louise J, Deussen AR, Dodd JM. The mediating effects of gestational diabetes on fetal growth and adiposity in women who are overweight and obese: secondary analysis of the LIMIT randomized trial. BJOG 2018; 125:1558.

63. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012; 35:780.
64. HAPO Study Cooperative Research Group Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010; 117:575.
65. Scholl TO, Sowers M, Chen X, Lenders C. Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications. *Am J Epidemiol* 2001; 154:514.
66. Parretti E, Meccacci F, Papini M, et al. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care* 2001; 24:1319.
67. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:146.
68. Pettitt DJ, McKenna S, McLaughlin C, et al. Maternal glucose at 28 weeks of gestation is not associated with obesity in 2-year-old offspring: the Belfast Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) family study. *Diabetes Care* 2010; 33:1219.
69. Raman P, Shepherd E, Dowswell T, et al. Different methods and settings for glucose monitoring for gestational diabetes during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10:CD011069.
70. Hawkins JS, Casey BM, Lo JY, et al. Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1307.
71. Mendez-Figueroa H, Schuster M, Maggio L, et al. Gestational Diabetes Mellitus and Frequency of Blood Glucose Monitoring: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2017; 130:163.
72. Laird J, McFarland KF. Fasting blood glucose levels and initiation of insulin therapy in gestational diabetes. *Endocr Pract* 1996; 2:330.
73. Weisz B, Shrim A, Homko CJ, et al. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol* 2005; 25:241.
74. Moses RG, Lucas EM, Knights S. Gestational diabetes mellitus. At what time should the postprandial glucose level be monitored? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39:457.
75. Sivan E, Weisz B, Homko CJ, et al. One or two hours postprandial glucose measurements: are they the same? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:604.
76. Cher R, Yogev Y, Ben-Haroush A, et al. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14:256.

