



ФАКТОРЫ РИСКА И ДИАГНОСТИКА ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Маматова О.А., Келдибоева М.Р., Давронов Г.Г.

Научный руководитель: Курбонова

Нозима Собиржановна

Самаркандский Государственный Медицинский

Университет Узбекистан. Самарканд

Аннотация: В данной статье представлены факторы риска развития гестационного сахарного диабета и проблемы диагностики данного заболевания. Рассмотрены факторы риска при известных проблемах современности: ожирении, артериальной гипертензии и инсулинзависимом диабете. Обращено внимание на увеличение частоты более редких причин: ятрогенного гестационного сахарного диабета, обусловленного применением контринсулярных глюкокортикостероидов, диабета после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Освещены спорные вопросы диагностики гестационного сахарного диабета, обсуждаются результаты исследования «Гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности» (НАРО), которые стали причиной пересмотра диагностических критериев гестационного сахарного диабета, приводится анализ эффективности существующих российских рекомендаций.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, беременность, факторы риска, диагностика, глюкоза венозной плазмы, пероральный глюкозотолерантный тест

Первое упоминание о гипергликемии, возникшей во время беременности, относится к 1824 году и принадлежит немецкому ученому H.G. Bennewitz [1], который определил



это состояние как один из симптомов беременности. Проспективное исследование углеводного метаболизма во время беременности впервые проведено в 1954 году в Бостоне. Для этого был применен скрининговый тест с 50 г глюкозы и определением гликемии через 1 час. Этот тест позднее был широко адаптирован в мире. В 1961 г. J.B. O'Sullivan впервые использовал термин «гестационный диабет». Первые критерии диагностики гестационного сахарного диабета (ГСД) были разработаны в 1964 г. J.B. O'Sullivan и C.M. Mahan [2]. Однако следует отметить, что термин ГСД не получил широкого распространения среди медицинского сообщества до 1980 года, когда была опубликована фундаментальная статья Freinkel (1980 г.). В своей работе он не только привел новые данные по патофизиологии метаболизма глюкозы, но и оценил последствия ошибочного применения инсулина [3]. В 1980 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые уделяет пристальное внимание ГСД и вводит понятие «диабет беременной женщины». Под ГСД следовало понимать повышение уровня гликемии, впервые выявленное во время беременности. После родов необходима реклассификация. Именно в 1980 г. для диагностики ГСД было рекомендовано применять те же критерии, что и для других групп людей. В 1994 г. ВОЗ вводит новый термин «гестационные нарушения толерантности к глюкозе», а в 1999 году пересматривает свою классификацию сахарного диабета (СД) и, следуя за Американской Диабетической ассоциацией (American Diabetes Association, ААД), отграничивает ГСД от СД у беременной женщины. Чтобы примирить две противоположные позиции, ААД также рассматривает возможность проведения 75-граммового теста, однако диагностические показатели остаются при этом неизменными. В 1999 г. Японская диабетическая ассоциация также приняла классификацию ГСД и диагностическую тактику, рекомендованные ААД, однако она продолжает использовать 75-граммовый двухчасовой тест. Отметим, что для японской популяции характерна высокая распространенность ГСД. Это связано с тем, что среди диабетиков в Японии уже в раннем возрасте в 95% случаев преобладает диабет 2-го



типа, который у женщин часто впервые выявляется во время беременности, причем самая большая его выявляемость приходится на I триместр [4]. В течение многих лет под гестационным сахарным диабетом понимали наличие нарушений толерантности к глюкозе, которые развивались в период беременности или были впервые диагностированы в период беременности. Несмотря на то, что в большинстве случаев данное состояние разрешается после родов, необходимо понимать, сохранится ли оно после беременности. Также нельзя исключать вероятность, что впервые диагностированные нарушения могли развиваться параллельно с беременностью. Подобное понятие позволило выработать единую стратегию диагностики ГСД. После обсуждения данного вопроса в 2008- 2009 гг. Международная ассоциация групп изучения диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) и международная группа, в которую входят представители различных организаций по акушерству и диабету, включая ААД, рекомендовали в случае выявления диабета у беременных женщин в группе высокого риска на ранних сроках беременности и использования стандартных методов диагностики выставлять диагноз манифестного СД, а не гестационного [5]. В крупном международном эпидемиологическом исследовании «Гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности» (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study (HAPO) [6] с общей когортой пациентов 25000 выявлено, что риск развития неблагоприятных исходов как у беременной женщины, так и у плода, а также после рождения ребенка в неонатальный период, непрерывно увеличивается в зависимости от уровня гликемии в 24-28 недель (даже если полученное значение находится в пределах нормы). Для большинства осложнений отсутствует пороговое значение для стратификации риска. Полученные результаты стали причиной пересмотра диагностических критериев ГСД. Предложено две стратегии для проведения скрининга ГСД: (1) одноэтапная стратегия – пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы натощак и (2)



многоэтапная стратегия – 1 этап: тест на уровень глюкозы с нагрузкой (50 г глюкозы натощак), если полученное значение глюкозы больше или равно 10 мг/дл, то проводится 2 этап, включающий проведение ПГТТ со 100 г глюкозы натощак. Ввиду использования различных диагностических критериев для диагностики ГСД существуют различные пороговые значения уровня глюкозы и, соответственно, различные группы риска как для беременной, так и для плода [5]. При рассмотрении факторов риска, необходимо отметить, что имеются общие факторы развития как ГСД, так и СД. К ним относятся: отягощенная наследственность по сахарному диабету, предшествующий ГСД в предыдущие беременности, в анамнезе рождение плода с массой тела свыше 4000 г, нарушения углеводного обмена, глюкозурия в анамнезе, ожирение и избыточная масса тела [7], артериальная гипертензия, гиперлипидемия. К особым факторам риска для ГСД относят: осложненный акушерско-гинекологический анамнез, многоплодную беременность, многоводие во время данной беременности, применение высоких репродуктивных технологий, патологическую прибавку массы тела [8,9]. В настоящее время все больше увеличивается риск развития ятрогенного ГСД, обусловленного применением глюкокортикостероидов, оказывающих выраженное контринсулярное действие (например, при наличии у беременной бронхиальной астмы, надпочечниковой недостаточности, аутоиммунной тромбоцитопении, системной красной волчанки, гемолитической анемии) [10]. С учетом прогрессивного увеличения частоты хронических заболеваний среди молодого населения беременность в современном мире является неким детектором уровня здоровья у женщин детородного возраста. В свете современных данных беременность представляет собой физиологический стрессовый тест для β -клеток поджелудочной железы и является для организма «диабетогенным фактором». Фактором риска развития ГСД является и метаболический синдром (МС), который представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия. Частота



развития ГСД на фоне МС, по данным литературы, составляет 1-14% [2,11]. Частота ГСД после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), по данным В. Краснопольского и соавторов, составляет 12,6%, что значительно выше общепопуляционных показателей по Российской Федерации. Кроме того, к факторам, определяющим развитие патологической инсулинорезистентности, относятся генетические дефекты, приводящие к изменению чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях (мутация генов субстрата инсулинового рецептора – СИР-1, гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β - адренорецепторов, разобщающего протеина UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина – инсулин-рецепторная резистентность, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани. У 1,6– 38% беременных с ГСД выявляются специфические моноклональные антитела (АТ) – GAD к β -клеткам, инсулину и HLA DR3, DR4, которые обычно присущи людям с генетическим риском развития СД типа I (СДI) [2]. Актуальность современной диагностики ГСД и необходимость достижения целевых показателей углеводного обмена обусловлена высокой частотой (более 80 %) осложнений беременности и заболеваемости новорожденных [12]. Критерии диагностики ГСД были разработаны благодаря исследованию НАРО (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), проведенному в 2000-2006 гг. В 2012 г. Российская ассоциация эндокринологов и Российская ассоциация акушеров-гинекологов (как и эксперты многих других стран) пришли к консенсусу относительно критериев диагностики ГСД. Согласно Российскому консенсусу и «Клиническим рекомендациям» 2013 года, диагностика нарушений углеводного обмена при беременности проводится в две фазы [13,14,15]. Боровик Н.В. и группа авторов из ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», провели исследование, целью которого стал анализ эффективности использования новых российских клинических рекомендаций по



диагностике и лечению ГСД. Было проанализировано 500 историй родов женщин с ГСД за период 2013-2014 гг., диагноз которым установлен в соответствии с новыми клиническими рекомендациями. На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы: 1. Внедрение новых российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ГСД способствует более раннему выявлению и началу лечения ГСД. 2. Введение более строгих критериев целевой гликемии при ГСД приводит к снижению частоты осложнений течения и исходов беременности [16]. Первая фаза диагностики нарушения углеводного обмена проводится при первичном обращении всех беременных к врачу любой специальности на сроке до 24 недели. Определяется глюкоза венозной плазмы натощак, гликированный гемоглобин (HbA1c) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии или глюкоза венозной плазмы в любое время дня вне зависимости от приема пищи. Для беременных считается нормой глюкоза венозной плазмы натощак $< 5,1$ ммоль/л, через 1 час в ходе ПГТТ $< 10,0$ ммоль/л, через 2 часа $\geq 7,8$ ммоль/л и $< 8,0$ ммоль/л. Получение одного или нескольких патологических показателей, а именно, глюкоза венозной плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, HbA1 $\geq 6,5$ %, глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии $\geq 11,0$ ммоль/л, позволяет сразу выявить женщин с манифестным ГСД, требующим безотлагательной инсулинотерапии. Беременные с повышенными значениями гликемии натощак, но не соответствующими параметрам манифестного диабета (больше 5,1, но меньше 7,0 ммоль/л) должны быть отнесены в группу гестационного диабета. Им необходимо назначить рациональную диетотерапию с динамическим контролем за уровнем гликемии и состоянием плода. Во II фазе диагностики гестационного диабета всем женщинам, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, рекомендуется пройти оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с 75 г глюкозы между 24 и 28 неделями (максимально до 32 недель). ОГТТ с 75 г глюкозы является безопасным нагрузочным



диагностическим тестом для выявления нарушений углеводного обмена во время беременности. Интерпретация результатов ОГТТ может проводиться акушером-гинекологом, терапевтом, врачом общей практики, эндокринологом. Важно отметить, что специальной консультации эндокринолога для установки факта нарушений углеводного обмена не требуется [17,18]. Роль HbA1c в оценке гликемического контроля у больных СД подтверждена результатами United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) и The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). HbA1c — достоверный предиктор микро- и макрососудистых осложнений диабета, показатель рисков патологии беременности и плода [19]. Однако данные предикторы не всегда достаточно информативны. Так, определение HbA1c имеет искажение результата при гемоглобинопатиях, анемии, потере крови, массивной гемотрансфузии. Средний уровень HbA1c не полностью отражает степень гипергликемии, поэтому следует учитывать и другие показатели степени диабетической компенсации, которые не проявляются в изменениях уровня HbA1c. В большинстве случаев существует четкая корреляция между уровнем глюкозы крови и клиническим состоянием беременной. В то же время может сложиться ситуация, когда у беременной налицо некоторые симптомы сахарного диабета, несмотря на нормальный уровень глюкозы крови. Кардиотокография и ультразвуковое исследование (УЗИ) фетоплацентарного комплекса при начинающейся декомпенсации не всегда достаточно информативны, часто получаемая информация носит локальный характер [20]. В связи с этим актуальным является поиск альтернативных маркеров ГСД. Одним из таких маркеров является гликированный альбумин (ГА). Содержание ГА, в отличие от HbA1c, не зависит от дефицита железа при беременности. Соответственно, уровень ГА лучше отражает среднее содержание глюкозы [21]. В кросс-секционном исследовании Pan et al. 713 беременным женщинам проводили измерение уровней HbA1c и ГА при положительном часовом ОГТТ с 50 г. глюкозы. Выявлена независимая ассоциация ГА



с уровнем глюкозы в течение 120 минут после нагрузки [22]. Другим перспективным биомаркером для диагностики ГСД является фруктазамин. Фруктазамины – гликированные белки сыворотки крови, образующиеся при реакции глюкозы преимущественно с альбумином. В отличие от гликированного гемоглобина, уровень фруктозамина коррелирует с повышением содержания глюкозы за 3 недели до проведения необходимого анализа, так как период полувыведения сывороточных белков меньше, чем срок жизни эритроцитов [23]. Однако, результаты недавних исследований, оценивающих диагностический потенциал фруктозамина при ГСД, противоречивы. В исследовании Khan et al. проводилось измерение уровня глюкозы в плазме натощак и фруктозамина в сыворотке крови у 165 беременных женщин. Установлено, что уровень глюкозы в плазме натощак и фруктазамин позволили выявить пациентов в группе высокого риска развития ГСД, которым в обязательном порядке назначался ОГТТ скрининг [24]. Однако, по результатам исследования Li et al., можно прийти к следующим выводам: данный биомаркер эффективен в выявлении пациентов с более высоким риском развития ГСД, но малоэффективен при прогнозировании развития ГСД на ранних сроках беременности ввиду отсутствия статистически значимой корреляции с ОГТТ [25]. Более того, уровень фруктозамина в сыворотке коррелирует с материнским и гестационным возрастом [26], что, с одной стороны, лимитирует использование данного маркера в настоящее время, а с другой – открывает новые актуальные направления в исследовании биомаркеров ГСД, основной задачей которых будет определение пороговых значений фруктозамина для повышения его диагностической эффективности. Из всего вышесказанного следует, что дебаты относительно способов и критериев диагностики ГСД не прекращаются. Так, Национальные институты здоровья (National Institutes of Health (NIH) и Американский колледж акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists) не приняли новые критерии диагностики ГСД. Американская



диабетическая ассоциация хотя и приняла критерии, предложенные IADPSG для диагностики ГСД при проведении ПГТТ на 24 – 28-й неделе беременности, но гликемию натощак при первом обращении по беременности рекомендует определять лишь для диагностики манифестного сахарного диабета ($\geq 7,00$ ммоль/л). Осторожность в принятии новых критериев диагностики ГСД обусловлена как пониманием того, что это приведет к значительному увеличению случаев ГСД и нагрузки на здравоохранение, так и опасениями о «медикализации» беременности [13, 27].

Заключение На современном этапе расширяются рамки предрасполагающих факторов, возрастает доля беременных женщин, имеющих факторы риска, приводящие к развитию гестационного сахарного диабета. Новые критерии диагностики позволяют попытаться разграничить состояния гестационного сахарного диабета, манифестного сахарного диабета и инсулинорезистентности.

Литература

1. Hadden, David. History of GDM. 2015; Jan 8. Available from: <https://www.diapedia.org/4104911418/rev/4>.
2. Dzugkoev SG, Tedtoeva AI, Dzugkoeva FS, Mozhaeva IV, Margieva OI. Pregnancy and diabetes. Modern Problems of Science and Education. 2016; (4): 451-460. Russian (Дзугкоев С.Г., Тедтеева А.И., Дзугоева Ф.С., Можеева И.В., Маргиева О.И. Беременность и сахарный диабет // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4. С. 451-460).
3. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. Diabetes. 1980; 29(12): 1023-1089.
4. Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Kasparov AE, Vasechko TM, Konenkova EN, Romanov VS. The evolution of the diagnostic criteria of gestational diabetes. Bulletin of



Surgut State University. Medicine. 2014; 3(21). 9-16. Russian (Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Каспарова А.Э., Васечко Т.М., Конченкова Е.Н., Романова В.С. Эволюция диагностических критериев гестационного сахарного диабета // Вестник СурГУ. Медицина. 2014. № 3(21). С. 9-16.)

5. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014; 37: Suppl 1:S81- 90