

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Рафикова Диана Сергеевна

Башкирский государственный медицинский
университет, Уфа
79279672505@yandex.ru

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

D. Rafikova

Summary. The article presents a review of literature data for the last 10 years on the problem of gestational diabetes mellitus (GDM). New data were obtained on the etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic features and complications of this type of diabetes. The investigation sounded modern diagnostic criteria and rules for conducting basic tests according to the recommendations of the Russian consensus on gestational diabetes. The basic methods of treatment of this pathology — diet and insulin therapy — are also deeply studied.

Keywords: GDM, OGTT, gestational diabetes mellitus, complications of GDM, diabetic fetopathy, diet therapy.

Аннотация. В статье представлен обзор данных литературы за последние 10 лет по проблеме гестационного сахарного диабета (ГСД). Получены новые данные об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинике и осложнениях этого типа диабета. В работе озвучены современные критерии диагностики и правила проведения основных тестов согласно рекомендациям Российского консенсуса по гестационному сахарному диабету. Глубоко изучены и основные методы лечения данной патологии — диетотерапия и инсулинотерапия.

Ключевые слова: ГСД, ПГТТ, гестационный сахарный диабет осложнения ГСД, диабетическая фетопатия, диетотерапия.

Первые упоминания о сахарном диабете, начинающемся после наступления беременности и прекращающемся после родоразрешения, относятся к 1882 году [1]. Сам термин «гестационный диабет» был введен гораздо позднее, в 1961 году группой американских исследователей под руководством Э. Р. Кэррингтона [2].

В настоящее время под гестационным диабетом понимают нарушения толерантности к глюкозе различной степени, впервые выявленные во время беременности [4]. Нарушения обмена глюкозы у беременных встречаются, по данным европейских авторов, в 3–10% наблюдений, причем на впервые выявленный во время беременности диабет приходится до 90% всех случаев, на II тип — около 8%, и оставшиеся 2–3% составляют симптоматические и диабет I типа [3]. Ввиду того, что в различных странах принято несколько дифференцированных протоколов тестов и интерпретации их результатов, становится практически невозможным сравнение результатов исследований [5]. К тому же, распространенность гестационного диабета широко варьирует между различными этническими популяциями. Согласно немногочисленным исследованиям, среди российских женщин, гестационный диабет развивается, в среднем, у 7% беременных женщин (от 1 до 14% в зависимости от диагностических методов) [6].

Несмотря на спорные моменты относительно распространенности гестационного сахарного диабета (здесь и далее ГСД) и дифференцированный подход к критериям диагноза, эта патология является одной из наиболее часто встречающейся среди обменных нарушений у беременных женщин.

Нормально протекающая беременность является сама по себе стрессовым фактором для эндокринной системы поджелудочной железы ввиду увеличения нагрузки на нее. С одной стороны, плод постоянно нуждается в энергетической поддержке в виде глюкозы, процесс подведения ее к плаценте приводит к повышенной нагрузке на материнские β -клетки островков Лангерганса, так как уровень глюкозы в организме матери снижается быстрее, чем в обычном состоянии, при параллельной стимуляции липолиза и, как следствие, образования кетоновых тел [7]. С другой стороны, с увеличением срока беременности возрастает порог чувствительности тканей материнского организма к инсулину как результат преобладания гормональных изменений контринсулярной направленности (прогестерона, кортизола, пролактина), примерно со второй половины беременности и до родов. Это вызывает относительную инсулинорезистентность в тканях организма беременной женщины и заставляет β -клетки островков Лангерганса компенсировать ее для поддержания уровня глюкозы в организ-

ме, вырабатывая повышенное количество инсулина, чем вызывают относительную гиперинсулинемию [8]. Помимо гормонального дисбаланса в организме беременной, физиологическую инсулинорезистентность можно объяснить и другими физиологическими изменениями в организме беременной.

На этом фоне любые дефекты синтеза, транспорта и взаимодействия инсулина с клетками смещают установившееся в системе мать-плацента-плод хрупкое равновесие в углеводном обмене в сторону повышения концентрации глюкозы, кетоновых тел и других продуктов активированного липолиза в плазме. Эти продукты, в свою очередь, имеют прямое отношение к развитию и степени диабетической фетопатии и других последствий диабета для матери и плода, которые будут рассмотрены ниже [8].

В рекомендациях ВОЗ [4], а также Российских рекомендациях от 2012 года, высокий риск развития ГСД следует предполагать при наличии у беременной женщины следующих отягощающих факторов: возрастная категория старше 30 лет, ожирение любой степени до беременности, этническая принадлежность к группе с высокой заболеваемостью сахарным диабетом, отягощенный семейный анамнез по диабету, предшествующая беременность, отягощенная ГСД, отягощенный акушерский анамнез, гипергликемия без привязки ко времени суток или натощак во время данной беременности, глюкозурия натощак более 1 раза в настоящее время [4].

С развитием молекулярной генетики все возрастает доказательная база существования генетических детерминант, отвечающих за развитие инсулинорезистентности в тканях. В настоящее время выделены следующие группы: гены секреции; гены, контролирующие синтез инсулина, гены белков-передатчиков сигнала от рецептора в клетку; гены регуляторов обменных процессов и другие. Это направление генетического картирования с целью выявления беременных с высоким риском развития ГСД, начиная с первого триместра, а в идеале на этапе планирования, только изучается, но, учитывая последствия данной патологии для плода, сравнимые с синдромом Дауна, имеет хорошие перспективы для дальнейшего развития [9].

С другой стороны, у некоторой части беременных к возникновению повышенного уровня глюкозы могут быть причастны антитела, вырабатывающиеся к клеткам островков Лангерганса, к антигенам лейкоцитов. Наличие таких антител чаще всего сопряжено с разрушением и уменьшением числа островковых клеток и истинным дефицитом инсулина, также как при сахарном диабете I типа, и характеризуется более тяжелым [15, 17].

Нередки в последнее время и ятрогенные причины ГСД, чаще всего возникающего на фоне приема кортикостероидов ввиду наличия сопутствующей патологии. Редко, но также встречается и ГСД на фоне приема токолитиков, что современные исследователи объясняют их активирующим влиянием на печеночный гликогенолиз.

Также существует ряд исследований, в том числе российских, по такому фактору, как беременность, наступившая в результате протокола экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [11]. Показатели распространенности ГСД в этой группе значительно выше, чем средние в общей популяции беременных и составляют по разным данным до 12,6%. Основной диабетогенный фактор при проведении программы ЭКО — гиперэстрогения, как индуцированная эндогенная, так и ятрогенная из-за применения больших доз эстрогенов и агониста гонадотропного релизинг-гормона [11].

Итак, вне зависимости от причины, в результате несоответствия потребности тканей в инсулине и его панкреатической секреции возникают эпизоды гипергликемии, как правило, постпрандиальные. На фоне повышенного уровня глюкозы в плазме крови материнского организма, избыток глюкозы попадает в кровоток плода и вызывает гипергликемию плода. После 9–12 недели гестации плод начинает вырабатывать собственный инсулин, и в ответ на постпрандиальную гипергликемию возникает периодическая гиперинсулинемия плода. В свою очередь, избыток инсулина в крови развивающегося организма приводит к повышенному откладыванию питательных веществ, ускорению роста и макросомии. На перевод избыточного поступления углеводов в жировые запасы требуют потребления определённого количества энергии, что приводит к снижению уровня кислорода в тканях плода. В ответ на гипоксию происходит активация надпочечников плода с выбросом катехоламинов, что имеет свои неблагоприятные эффекты — артериальную гипертензию, гипертрофию миокарда по гипертоническому типу, выделение эритропоэтина с повышением гематокрита и увеличением среднего объема эритроцитов у плода [12].

Полицитемия выявляется у 5–10% новорожденных от матерей, страдающих диабетом. Высокие значения гематокрита у новорожденных приводят к разрушению интимы сосудов, ухудшению кровообращения и гипербилирубинемии, причем тяжесть этих осложнений коррелирует с гликемическим профилем во время беременности [12]. Так, многоцентровое исследование НАРО показало, что любой уровень глюкозы натощак или после еды связан, в той или иной степени, с массо-ростовыми показателями ребенка при рождении [13]. Так, например, было доказано, что тщательный контроль гликемии и поддержание уровня глюкозы менее 6,6 ммоль/л по-

Таблица 1. Норма гликемии у беременных

Первичное обращение		
Глюкоза венозной плазмы	ммоль/л	мг/дл
Натощак	< 5,1	< 92
Проведение ПГТТ с 75 г глюкозы		
Глюкоза венозной плазмы	ммоль/л	мг/дл
Через 1 час	<10,0	<180
Через 2 часа	<8,5	<153

сле приема пищи приводит к макросомии у плода в 20% случаев. Если же постпрандиальный уровень глюкозы достигает 8,8 ммоль/л, то частота выявления данной фетопатии увеличивается до 35% [12].

Клинически ГСД может протекать бессимптомно либо со слабовыраженными симптомами. Поэтому ранее, до введения почти тотального скрининга беременных на толерантность к глюкозе, был диагностирован в большинстве случаев ретроспективно — после рождения ребенка с диабетической фетопатией, либо такой диагноз не фигурировал в анамнезе женщины совсем. Симптомы, характерные для ГСД, фактически не отличаются от таковых для других видов сахарного диабета — сухость слизистых, жажда, учащенное мочеиспускание, полидипсия, слабость, зуд, но проявляются они очень слабо, чаще после приема пищи, богатой легкоусвояемыми углеводами. С увеличением срока беременности выраженность симптомов обычно нарастает, в связи с физиологическими процессами, рассмотренными выше. В случае с наличием антител к островковым клеткам гипергликемия может достигать более высоких цифр и, соответственно, симптомы могут быть более выраженными.

Большинство исследователей приходят к выводу о том, что гестационный сахарный диабет ухудшает прогнозы течения и исхода беременности для матери и плода. Так, гиперинсулинемия плода, формирующаяся в ответ на гипергликемические эпизоды, вызывает, в первую очередь, избыточный непропорциональный рост — диабетической фетопатии, что предрасполагает таких детей к дистонии плечиков в родах (до 6,3%), переломам ключицы (19%), асфиксии различной степени (до 20%). При преждевременных родах дети от матерей с ГСД больше подвержены развитию респираторного дистресс-синдрома, желтухи новорожденных, гипокальциемии и полицитемии [5]. Самыми тяжелыми последствиями ГСД для плода являются антенатальная гибель и ранняя неонатальная смертность.

Со стороны женщины ГСД также может осложнять течение беременности. К таким осложнениям относится многоводие, как следствие полиурии плода, и, по раз-

ным данным, встречается примерно в 22% случаев. Чаще среди женщин с ГСД встречается и преэклампсия и эклампсия, спровоцированные выбросом плодом катехоламинов в ответ на гипоксию и гипергликемию (от 25 до 50% случаев) [6, 14, 15].

Также к осложнениям ГСД можно отнести тот факт, что роды чаще являются преждевременными и с более высокой частотой происходят путем кесарева сечения (до 18%) [5, 15]. Все исследователи сходятся во мнении, что как осложнения для плода и новорожденного, так и для матери, коррелируют со степенью компенсации течения диабета [10, 14].

К отдаленным осложнениям ГСД относится высокий риск развития диабета в течение последующей жизни после родов. О'Салливан с соавторами [16] показали, что почти у половины женщин, перенесших ГСД, в следующие 20 лет развивается сахарный диабет, прежде всего II типа, и у всех развивается ГСД в последующие беременности. Другие исследования подтвердили повышенный риск, величина которого варьирует в зависимости от распространенности диабета 2 типа среди населения.

Другими группами исследователей доказано, что ожирение и сахарный диабет у детей, рожденных матерями, страдающими ГСД, развиваются в несколько раз чаще [15, 17].

Критерии, взятые за основу О'Салливаном, и полученные в результате исследования были интересны, в основном, в плане прогнозирования развития диабета у матери в будущем. После международного исследования гипергликемии и неблагоприятных результатов беременности [13], проведенного в 2000–2006 году, многие страны, а в 2013 году и ВОЗ, приняли единые критерии определения и диагностики ГСД.

Международная ассоциация по изучению диабета у беременных (IADPSG) рекомендовала именно двухчасовой ПГТТ с 75 г глюкозы и системой единиц ммоль/л. При проведении этого теста распространенность ГСД составила примерно 16,1–18% от общего числа беременных женщин.

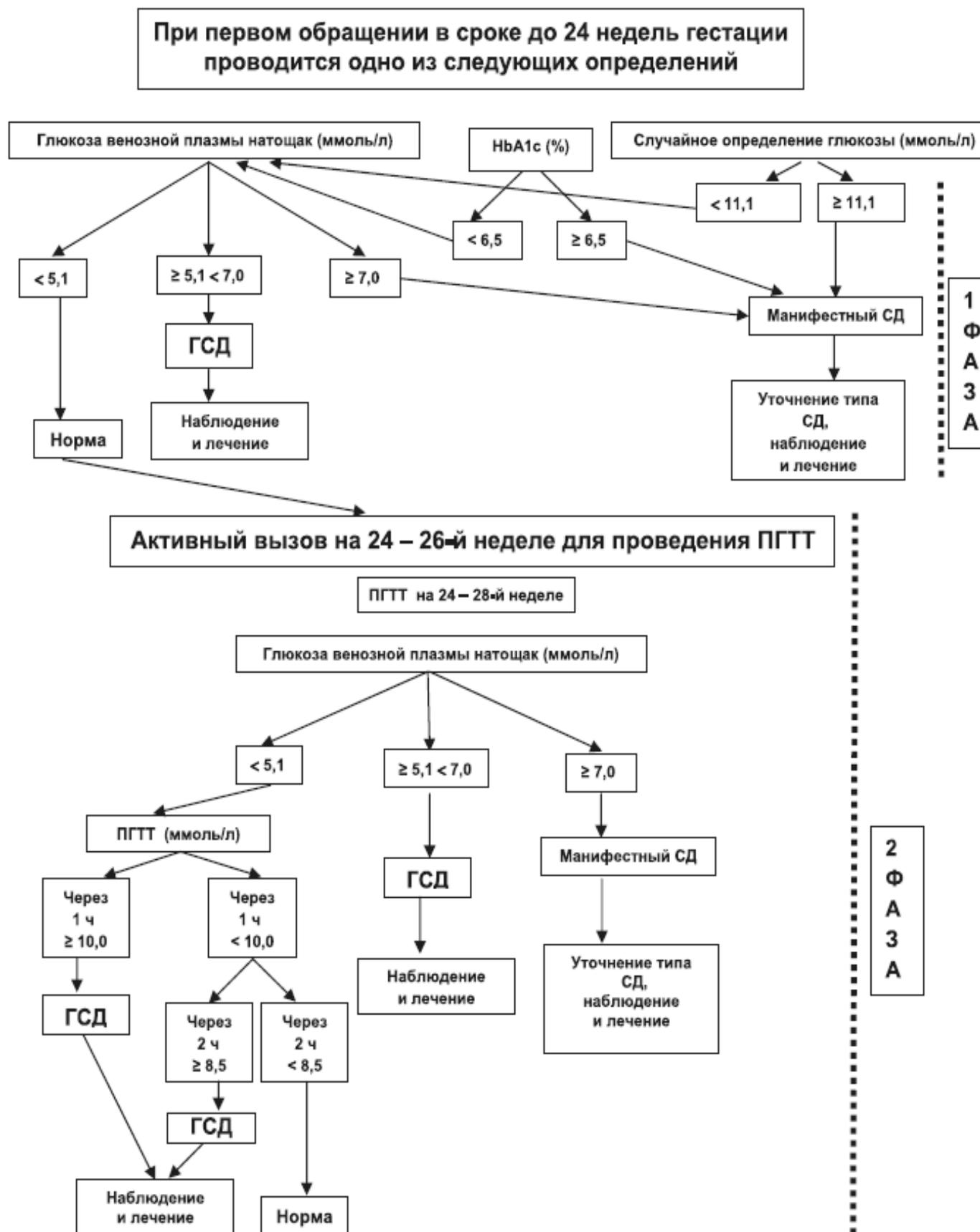


Рис. 1. Алгоритм действий по выявлению сахарного диабета при беременности.

Диагностические критерии ГСД, озвученные ВОЗ в 2013 году, и вошедшие в диагностический блок Российского консенсуса по ГСД в 2014 году, включают в себя обязательное измерение глюкозы венозной плазмы и имеют свои ключевые значения (Табл. 1).

С другой стороны, последние клинические рекомендации разграничивают два диагноза — ГСД и манифестный сахарный диабет. Для манифестного сахарного диабета критическими являются следующие показатели глюкозы венозной плазмы: натощак — более или равный 7 ммоль/л (126 мг/дл), вне зависимости от приема пищи — более 11,1 ммоль/л (200 мг/дл). Также критерием диагностики может выступать гликированный гемоглобин более 6,5%.

Диагноз ГСД выставляется при наличии следующих признаков:

- ◆ хотя бы одно отклонение уровня глюкозы венозной плазмы.
- ◆ при проведении ПГТТ достаточно хотя бы одного отклонения уровня глюкозы венозной плазмы из трех.

Согласно последним российским клиническим рекомендациям [14], исследования по выявлению нарушений углеводного обмена проводятся в обязательном порядке минимум дважды за беременность. При первом обращении беременной за медицинской помощью, вне зависимости от специальности врача, в сроке до 24 недель он обязан назначить одно из исследований — определение уровня глюкозы венозной плазмы, гликированного гемоглобина или рутинное биохимическое исследование (рисунок 1).

При обнаружении показателей, соответствующих манифестации сахарного диабета, женщина в неотложном порядке направляется к эндокринологу для уточнения типа диабета и назначения корректирующей терапии.

При выявлении глюкозы венозной плазмы, соответствующей ГСД, этот диагноз выставляется любым специалистом, необязательно эндокринологом, назначается диетотерапия и умеренная физическая активность, с дальнейшим контролем за гликемическим профилем и состоянием плода, с плановым посещением эндокринолога.

Вторым этапом, всем беременным без выявленных до этого срока нарушений углеводного обмена, в период с 24 по 28 неделю активно назначается проведение ПГТТ с 75 г глюкозы. Самым безопасным считается интервал между 24 и 26 неделями, но в исключительных случаях ПГТТ может проводиться вплоть до 32 недели [14,].

Полный алгоритм действий по диагностике ГСД приведен на рисунке 1. [18]

ПГТТ имеет ряд относительных и абсолютных противопоказаний, из-за чего может проводиться не всем беременным. К ним относятся:

- ◆ индивидуальная непереносимость глюкозы;
- ◆ выявление признаков манифестации сахарного диабета в любое время до или непосредственно во время теста;
- ◆ различные варианты нарушения всасывания глюкозы;
- ◆ рвота беременных различной степени тяжести;
- ◆ постельный режим;
- ◆ острое инфекционное заболевание.

Для интерпретации ПГТТ не требуется специальной консультации эндокринолога, он считается относительно безопасным нагрузочным диагностическим тестом для выявления нарушения углеводного обмена в сроке до 32 недель беременности [4, 14].

Результаты

интерпретирует врач общей практики, терапевт, акушер-гинеколог. К эндокринологу пациентка направляется при отсутствии эффекта от диетотерапии, при ухудшении самочувствия и появления признаков гипергликемии, сопутствующих заболеваниях эндокринной системы.

Первым и основным направлением наблюдения и лечения ГСД является диетотерапия с тщательным контролем гликемии, особенно постпрандиальной.

Основными целями соблюдения диеты при ГСД являются оптимальное питание плода и матери, нормогликемия матери, соблюдение баланса основных питательных веществ и сохранение семейных традиций в питании при составлении меню.

Также диетотерапия должна быть направлена на предупреждение отдаленных последствий ГСД в виде развития сахарного диабета II типа или ГСД во время следующих беременностей.

При составлении диеты важным показателем является недельная прибавка массы тела, которая ко II–III триместру должна составлять от 300 до 460 г в норме. Большая часть женщин с ГСД имеет этот показатель равным 900 г, и снижение его до 450 г в неделю нормализует гликемический профиль при сохранении сбалансированности питания. Женщины с ожирением могут совсем не набирать вес или даже терять в весе, но сохранять при этом нормальные показатели белкового

обмена, а исключение легкоусвояемых углеводов из рациона может даже приводить к задержке увеличения массы тела при беременности на 1–2 недели. Исследования белкового баланса показывают, что это является безопасным и кратковременным явлением, и коррекция диеты и исследование уровня кетоновых тел должно проводиться не ранее чем после 2 недель задержки прибавки массы.

По данным различных исследований, энергетическую ценность суточного рациона нужно рассчитывать, исходя из веса до беременности, возраста, роста, физической активности. Некоторые предлагают жесткую стратегию, некоторые — либеральную, но следует отметить, что любое ограничение суточного энергопотребления может приводить к кетонемии и ацидозу [10]. В среднем, снижение суточного потребления до 1600–1800 ккал является достаточно безопасным, но, из-за индивидуальных особенностей, в любом случае требует контроля над уровнем кетоновых тел. Главное и основное — это исключение легкоусвояемых углеводов и сохранение углеводов с низким гликемическим индексом, как основы рациона. Жиры, преимущественно полиненасыщенные, и белки должны составлять примерно по одной четвертой — пятой части суточной калорийности. При этом следует избегать длительных перерывов между приемами пищи и питаться дробно (стандартно — три основных приема и три перекуса), чтобы выровнять гликемический профиль в течение суток. Сахарозаменители при беременности абсолютно противопоказаны.

Инсулинотерапия может потребоваться женщинам, которые не могут поддерживать нормогликемию при помощи диеты и физических упражнений. Схемы при беременности примерно соответствуют таковым при других типах диабета [19].

После окончания беременности даже при нормализации уровня глюкозы в плазме крови женщине следует проводить обследование раз в год с сохранением приверженности к диете и физическим нагрузкам, а при выявлении нарушений толерантности к глюкозе — четырежды в год. Такая же диабетическая настроенность должна соблюдаться и в отношении ребенка, рожденного от матери с ГСД.

В заключение хотелось бы сказать, что, несмотря на значительные положительные изменения в стандартизации критериев диагностики, данные о распространенности ГСД до сих пор находятся в зависимости от географии проведения исследования. Диабетическая настроенность врачей акушеров-гинекологов, терапевтов, врачей общей практики до сих пор находится на невысоком уровне, несмотря на строгие стандарты обследования беременных при постановке на учет и при наблюдении в женских консультациях. При этом ГСД является социально-значимой патологией, как со стороны материнского здоровья, так и со стороны последствий для будущего ребенка, что требует дальнейшего углубленного изучения данной проблемы с точки зрения и эндокринологов, и акушеров-гинекологов, и других смежных специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duncan JM. On puerperal diabetes. *Trans Obstet Soc Lond* 1882;24:256–85
2. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1957;9:664–9.
3. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015;6(6):850–867. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i6.850>
4. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO/NMH/MND/13.2; http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/)
5. Donald R. Coustan. Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry*, Vol.59, Issue 9, September 2013. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.203331>
6. Ф. Бурумкулова, В. Петрухин Гестационный сахарный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты. *Журнал: Врач* 2012 № 9
7. Сухих Г.Т., Ванько Л. В. Иммунология беременности. М., 2003. С. 400–401
8. В.Е. Жорова, З. Ш. Манасова. Гестационный сахарный диабет: патогенез, особенности диагностики и лечения. *Журнал: Здоровье и образование в 21 веке*, 2015. Vol.17, № 4. С. 354–360
9. В. С. Пакин Молекулярно-генетические аспекты гестационного сахарного диабета. *Журнал: Проблемы эндокринологии*. 2017;63(3): 204–207 <https://doi.org/10.14341/probl2017633204-207>
10. Gestational Diabetes Mellitus American Diabetes Association *Diabetes Care* 2003 Jan; 26 (suppl 1): s103-s105. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.S103>
11. Дедов И.И., Краснопольский В. И., Сухих Г. Т. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение // *Сахарный диабет*. 2012. № 2. С. 6–12.
12. Thomas R Moore, MD, Homko CJ, Sivan E, Nyirjesy P, Reece EA. The interrelationship between ethnicity and gestational diabetes in fetal macrosomia. *Diabetes Care*. 1995 Nov. 18(11):1442–5.
13. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*. 2009;58(2):453–459. doi:10.2337/db08-1112
14. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протокол) Москва, 2014

15. Perinatal complications in women with gestational diabetes mellitus. Significance of a diagnosis early in pregnancy. Svare JA, Hansen BB, Mølsted-Pedersen L. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 899–904. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2001.801006.x>
16. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278–85.
17. Аржанова О.Н., Кветной И. М., Полякова В. О., Капустин Р. В., Рулёва А. В. Акушерские и патоморфологические особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом // Ж. акуш. и жен. болезн. 2011. № 3.
18. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 6-е изд. 2013. С. 82
19. Dietary advice interventions in pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus. Cochrane Systematic Review — Intervention Version published: 03 January 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006674.pub3>

© Рафикова Диана Сергеевна (79279672505@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Г. Уфа