

Тимохина Е.С., Саприна Т.В., Кабирова Ю.А., Ворожцова И.Н.
Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ

В обзорной статье приведен анализ публикаций, обобщающий в историческом аспекте международный опыт в области диагностики гестационного диабета, лечения, наблюдательной тактики после родов. Проанализированы все предлагаемые варианты скрининговых тестов, их преимущества и недостатки. Рассмотрены вопросы генетической предрасположенности к гестационным нарушениям углеводного обмена. Показано, что на сегодняшний день остается ряд спорных и неоднозначных моментов в лечении, диагностике и скрининге гестационного диабета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гестационный сахарный диабет; классификации; диагностика; скрининговые тесты.

Timohina E.S., Saprina T.V., Kabirova Y.A., Vorozhtsova I.N.
Siberian State Medical University, Tomsk

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS – A NEW LOOK AT AN OLD PROBLEM

In a review article provides an analysis of publications, summarizing the historical aspect of international experience in the diagnosis of gestational diabetes, treatment, observation tactics after birth. Analyzed all the options offered screening tests, their advantages and disadvantages. The issues of genetic predisposition to gestational disorders of carbohydrate metabolism. It is shown that to date remains a number of contentious and controversial moments in the treatment, diagnosis and screening for gestational diabetes.

KEY WORDS: gestational diabetes; classification; diagnosis; screening tests.

По данным экспертов ВОЗ, в мире более 100 млн. человек страдают сахарным диабетом (СД), а к 2020 году, согласно подсчетам эпидемиологов D. McCarty и P. Zimmet, это число удвоится [37]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2025 году количество больных СД в мире увеличится в два раза и достигнет 333 миллионов человек [42].

Также обращает на себя внимание и рост числа беременных женщин с нарушением углеводного обмена [4, 9]. Это обусловлено как ростом заболеваемости СД в популяции, так и улучшением качества диагностики [1, 3]. По разным статистическим данным, гестационный сахарный диабет (ГСД) осложняет от 0,15 до 11,6 % всех беременностей и является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных, с которым встречаются как акушеры-гинекологи, так и эндокринологи [2, 10].

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ГСД. ЭВОЛЮЦИЯ КЛАССИФИКАЦИЙ

Несмотря на столь серьезные последствия гипергликемии для плода, история изучения ГСД насчитывает всего около 70 лет. Впервые обратили внимание на повышение уровня гликемии во время беременности в 20-х годах прошлого века в Германии. Bennewitz H.G. впервые описал в научной литературе гипергликемию, ассоциированную с беременностью. В 1923 году вышел его тезис «De Diabete Mellito Gra-

viditatis Symptomate», в котором он подробно описал все свои наблюдения [12, 14].

Дальнейшее изучение ГСД продолжилось в США. В 1954 году в Бостоне впервые было проведено проспективное исследование углеводного метаболизма во время беременности. Для этого учеными был разработан принципиально новый тест, обладающий важными характеристиками — он был простой и нетоксичный, что крайне важно в работе с беременными женщинами [16]. Для теста использовалась глюкоза в количестве 50 г, которая запивалась стаканом чистой воды. Через час проводили забор крови из пальца для определения уровня гликемии [17].

Исследование ГСД продолжил американский ученый O'Sullivan. Он впервые употребил термин ГСД. Под этим понятием подразумевалось повышение уровня глюкозы крови у беременной женщины [41].

Одновременно, параллельно с O'Sullivan, изучала ГСД американская ученая Priscilla White. В 1949 г. P. White была создана классификация нарушений углеводного обмена во время беременности, в которой учитывались время начала заболевания, его продолжительность и наличие сосудистых осложнений [15].

В 1980 году вышла пересмотренная классификация P. White и J. Hare, где впервые в истории ГСД был выделен в отдельный тип [6].

В 1992 году M.B. Landon и S.G. Gabbe предложили свою модификацию классификации P. White. В этом варианте продемонстрирован новый подход, позволяющий без использования количественных критериев гликемии принципиально отделить случаи с легкими нарушениями углеводного метаболизма во время беременности [11, 25].

В 1997 году экспертным комитетом по диагностике и классификации СД (ECDCDM США), была принята иная классификация нарушений углеводного обмена. ГСД был выделен в отдельный тип, так

Корреспонденцию адресовать:

ТИМОХИНА Екатерина Сергеевна,
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава».
Тел. +7-923-403-80-13.
E-mail: timohin@scalpnet.ru

как выявлено его негативное влияние на перинатальный период, а также определено, что у женщин, перенесших ГСД, существенно повышается риск возникновения СД через несколько лет [5].

Многочисленность попыток классифицировать нарушения углеводного обмена во время беременности связана с нерешенной до сегодняшнего дня проблемой гетерогенности ГСД: в группу больных ГСД попадают как беременные с легкими нарушениями углеводного метаболизма, так и с впервые выявленным СД [7].

Несмотря на то, что попытки классифицировать ГСД многочисленны, причем решения принимаются коллегиально на регулярных Международных рабочих конференциях по ГСД, две проблемы остаются до настоящего времени непреодолимыми. Первая — для диагностики в ряде стран используются 100 г СТТГ (стандартный тест толерантности к глюкозе), в то время как в других странах, по рекомендации ВОЗ, используется СТТГ с 75 г глюкозы. Вторая — к одной категории (ГСД) относят и легкие НТГ (нарушение толерантности к глюкозе) и СД, впервые диагностированный во время беременности [26, 39].

ДИАГНОСТИКА ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Представляет интерес эволюция критериев диагностики ГСД. Хотя самый первый скрининговый тест был основан на применении 50 г глюкозы, диагностические критерии ГСД были разработаны для 3-х часового СТТГ и определены для цельной капиллярной крови. Их предложили O'Sullivan и C. Mahan [36].

В 1982 году M. Carpenter и D. Coustan (C&C) преобразовали упомянутые критерии [8]. Было показано, что дети, рожденные матерями, у которых ГСД был установлен на основании новых критериев, имеют такой же риск развития заболеваний и летальных исходов в перинатальный период, как если бы ГСД был диагностирован по критериям NDDG. В связи с этим, IV Международная рабочая конференция по ГСД (1998) и АДА взяли их за основу для постановки диагноза.

В 1980 году ВОЗ впервые уделяет пристальное внимание ГСД и вводит понятие «диабет беременной женщины». Под ГСД следовало понимать повышение уровня гликемии, впервые выявленное во время беременности. Именно в 1980 году для диагностики ГСД было рекомендовано применять те же критерии, что и для других групп людей [27].

В 1994 году ВОЗ вводит новый термин «гестационные нарушения толерантности к глюкозе», а в

1999 г. пересматривает свою классификацию СД и, следуя за АДА, отграничивает ГСД от СД у беременной женщины [34]. Чтобы примирить две противоположные позиции, АДА также рассматривает возможность проведения 75-граммового теста, однако диагностические показатели остаются при этом неизменными [45].

СКРИНИНГ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Остается нерешенным и открытым вопрос о тактике скрининга ГСД. В разных странах существуют различные подходы к решению этого вопроса.

Исторически первым является скрининг, основанный на высоком риске развития ГСД. СТТГ проводился не всем женщинам, а лишь имеющим факторы риска. В 1980-х годах к факторам риска относили отягощенный акушерский анамнез и ожирение.

В 1991 году IV Международная конференция по ГСД приняла более гибкую тактику. Теперь скринингу подвергались не все женщины, а лишь имеющие факторы риска. Были выделены 3 группы беременных: группа высокого риска, группа низкого риска, группа среднего риска. К группе высокого риска отнесли женщин, имеющих ожирение, отягощенную по СД наследственность, ГСД в предыдущую беременность, глюкозурию. К группе низкого риска отнесли пациенток с нормальной массой тела до беременности, не отягощенным по СД анамнезом и наследственностью, моложе 25 лет, без отягощенного акушерского анамнеза, не имеющие ни одного фактора риска. Все остальные женщины (имеющие хотя бы один фактор риска) были отнесены к группе среднего риска [8].

Таким образом, беременным, относящимся к группе высокого риска, предлагалось проводить СТТГ при первом обращении, а при отрицательном тесте повторять его на 24-28 неделе гестации. Женщин, относящихся к группе среднего риска, обследуют на 24-28 неделе беременности (проводят СТТГ). Женщинам, относящимся к группе низкого риска, СТТГ не проводят. Эту тактику назвали «скринингом, основывающимся на распределении по риску». Такая тактика нашла широкое применение в ряде стран, в том числе она применяется в США.

Также в ряде стран (например, в Украине) в настоящее время применяется двухшаговая система диагностики ГСД с обязательным скрининговым тестированием всех беременных женщин.

Она заключается в следующем:

Сведения об авторах:

ТИМОХИНА Екатерина Сергеевна, аспирант, кафедра эндокринологии и диабетологии, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия. E-mail: timohin@scalpnet.ru

САПРИНА Татьяна Владимировна канд. мед. наук, ассистент, кафедра эндокринологии и диабетологии, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия. E-mail: tvsaprina@sib.mail.com

КАБИРОВА Юлия Александровна, врач-ординатор, кафедра эндокринологии и диабетологии, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия.

ВОРОЖЦОВА Ирина Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия. E-mail: abv@ultranet.ru

- первый шаг — скрининговый тест с 50 г глюкозы в сроке 24-28 недель беременности или при первом обращении женщины в женскую консультацию, если у нее имеется хотя бы один из перечисленных факторов риска (СД у близких родственников; ГД во время предыдущей беременности; ожирение; многоводие; отягощенный акушерский анамнез: крупный плод, мертворождения, врожденные пороки развития у плода, дважды и более установленная глюкозурия, тощаковая гипергликемия).
- второй шаг — проведение 3-часового СТТГ со 100 г глюкозы, если скрининг-тест оказался положительным (более 7,8 ммоль/л). Для постановки диагноза необходимо превышение 2-х показателей или более [8].

Традиционно применяется порог 7,8 ммоль/л в плазме венозной крови, что является экстраполяцией с оригинально предложенного J. O'Sullivan значения 7,2 ммоль/л в цельной капиллярной крови. При таком пороге число скрининг-положительных женщин в группах высокого и среднего риска составляет 14-18 % и чувствительность данного теста — 80 % [6]. В связи с такой относительно невысокой чувствительностью в качестве порогового значения предлагается гликемия 7,2 ммоль/л, что повышает чувствительность теста до 90 %, а число скрининг-положительных женщин — до 20-25 % [8].

Одной из последних попыток выяснить спорные и неоднозначные моменты в диагностике и лечении ГСД была предпринята в 2000 году. Именно в этом году было начато проведение многоцентрового исследования НАРО (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes). Основной целью этого исследования было установить, каким образом небольшое повышение уровня гликемии у беременной женщины влияет на исходы беременности. В общей сложности 25505 беременных женщин в 15 центрах во всем мире прошли 75-граммовый СТТГ в сроки от 24 до 32 недель. В зависимости от результатов женщины были разделены на 7 категорий, критериями отнесения к которым была гликемия натощак и через 60 и 120 мин. после нагрузки (с «шагом» 0,2 ммоль/л для тощаковой гликемии и 0,8-1,2 ммоль/л для постпрандиальной) [8]. Исследование проводилось более 7 лет и основным результатом его явилось доказательство высокой степени значимости умеренной гипергликемии практически для всех первичных и конечных точек. Тем не менее, до настоящего времени не были пересмотрены ни диагностические критерии, ни классификационные категории ГСД. Пока не предложено ни новой диагностической концепции, ни усовершенствованной лечебной тактики.

ТАКТИКА НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ РОДОВ

Одна из последних дискуссий имеет отношение к критериям, которые должны быть использованы для послеродового выявления СД у пациенток, перенесших ГСД. Прежде всего, это касается сроков ретестирования.

В Америке активно действует Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ECDCDM), члены которой считают, что даже если у женщины, перенесшей ГСД, послеродовые уровни глюкозы нормальные, ретестирование должно проводиться неоднократно в течение трех последующих лет [30]. Однако не менее авторитетная Американская Диабетологическая Ассоциация (АДА) не настаивает на многократном определении уровня глюкозы, считая, что ретестирование должно быть проведено через 6 недель после родов, и, если показатели в норме, женщина не обязана подвергаться последующим исследованиям [21].

Обе ассоциации настаивают на проведении СТТГ с 75 г или 100 г глюкозы, так как исследование гликемии натощак без нагрузки позволяет выявить лишь одну из трех пациенток с нарушением углеводного обмена.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

На сегодняшний день остается открытым вопрос о лечении ГСД. Наиболее противоречивыми является вопрос о применении метформина в течение беременности у женщин с ГСД. Следует отметить, что в ряде Европейских стран и в США метформин в течение последних нескольких лет с успехом применяют для лечения ГСД. Тем не менее, в России подобного опыта нет.

Первое исследование безопасности и эффективности применения метформина в течение беременности появилось в 2001 году [29]. Glueck назначал метформин в дозе 1,5-2,5 г в день 19 беременным женщинам, имеющим в анамнезе олигоаменорею и СПКЯ (синдром поликистозных яичников). Диагноза ГСД у них не было. 10 из 19 женщин начали прием метформина на 16 неделе беременности. Все пациентки были благополучно родоразрешены. Наличие врожденных дефектов зарегистрировано не было, материнской или неонатальной гипогликемии не отмечалось.

Далее, в 2002 году, Glueck оценивали состояние 72 женщин с олигоаменореей и СПКЯ [45]. Эти пациентки до беременности принимали метформин в

Information about authors:

TIMOHINA Ekaterina Sergeevna, postgraduate student, department of endocrinology and diabetology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: timohin@scalpnet.ru

SAPRINA Tatjana Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, department of endocrinology and diabetology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: tvsaprina@sib.mail.com

KABIROVA Julia Alexandrovna, doctor-ordinator, department of endocrinology and diabetology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

VOROZHTSOVA Irina Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, head of department of endocrinology and diabetology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: abv@ultranet.ru

дозе 2,5 г в день и планировали продолжить его прием на фоне наступления беременности в прежней дозировке. После зачатия у этих женщин было 84 эмбриона, до настоящего времени имеются 63 живых ребенка без врожденных дефектов (75 %), 14 спонтанных неудач первого триместра (17 %), и на момент окончания исследования было 7 беременностей сроком менее 13 недель без внутриутробных аномалий (8 %). Без метформина, 40 из 72 женщин имели 100 предшествующих беременностей (100 эмбрионов), из них 34 (34 %) закончились рождением живых и здоровых детей и 62 (62 %) – спонтанными выкидышами 1 триместра. В текущих беременностях на фоне приема метформина у этих 40 женщин (46 беременностей, 47 эмбрионов) родились 33 здоровых, живых детей (70 %), 2 беременности, сроком менее 13 недель (4 %) и 12 (26 %) закончились спонтанными выкидышами в 1 триместре [28]. Не было зарегистрировано материнского молочного ацидоза, материнской или неонатальной гипогликемии.

В 2002 году завершился ряд ожидаемых исследований по безопасности и эффективности применения метформина при ГСД [22]. Амбулаторно наблюдались 33 женщины с СПКЯ, которые на фоне приема метформина планировали беременность. В то же самое время, была проведена ретроспективная оценка 39 женщин с СПКЯ без приема метформина, имевших в анамнезе беременность и рождение живых детей. При наступлении беременности женщины обеих групп имели повышенный уровень инсулина натощак. При этом из 33 женщин, получавших метформин (2,5 г/день), ГСД был выявлен у 1 (3 %) против 8 (67 %) без метформина. В целом, без приема метформина ГСД выявлялся в 31 % случаев против 3 % на фоне приема метформина [19].

Таким образом, исследователи подтверждают возможность применения метформина для профилактики и лечения ГСД. Кроме этого, существуют данные, подтверждающие его безопасность и отсутствие тератогенного влияния у женщин с СПКЯ и при ГСД [44].

На сегодняшний день ведутся исследования, касающиеся применения препаратов из группы тиазолидиндионов при беременности. Возможно, в недалеком будущем эти группы препаратов будут широко применяться во всем мире при лечении и профилактике ГСД [48].

ГЕНЕТИКА ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Генетические исследования представляет собой новый этап эволюции в изучении ГСД. Изучение генетики ГСД обеспечивает возможность исследовать патогенетические механизмы, лежащие в основе возникновения СД в целом [38].

Имеются сообщения, указывающие на возможные ассоциации между ГСД и множеством генов-кандидатов СД: ген инсулина, ИФР-2, лептин, пиропфосфат/пиропфосфат-1, рецептор инсулина-1, транспортер глюкозы-4, адипонектин, адренергический β -3 рецеп-

тор [46]. Обнаружены мутации в митохондриальной ДНК при ГСД.

Представляет интерес исследование генетической общности ГСД и СД типа 1. Гены СД типа 1 HLA области в хромосоме 6 был идентифицирован как основная группа генов восприимчивости для СД 1. Возможная ассоциация между ГСД и HLA также имеется, но на сегодняшний день результаты противоречивы [38].

Также остается открытым вопрос о генетической связи ГСД и СД типа 2. Генетические механизмы, лежащие в основе СД 2 и ГСД, до 2007 года были исследованы недостаточно. В 2007 году выявлено, что только три гена (PPARG, KCJN11 и TCF7L2) могут обуславливать возникновение как ГСД, так и СД типа 2. Также в 2007 году был проведен ряд исследований, закончившихся обнаружением множества новых генов, участвующих в возникновении СД типа 2. Эти гены отвечают главным образом за секрецию инсулина. В частности, во время беременности необходимо увеличение секреции инсулина, но при повреждении в генах KCJN11 и TCF7L2 адекватного повышения секреции не происходит. Сходные механизмы прослеживаются и при развитии СД типа 2 в связи с увеличением массы тела [41].

При СД типа 2 повреждение β -клетки возникает обычно в результате комбинации генетической восприимчивости и приобретенного повреждения. Многочисленные гены были связаны с дисфункцией β -клетки. Pdx-1 – панкреатический транскрипционный фактор гомеобокс, который регулирует развитие поджелудочной железы и β -клеточную дифференцировку. Как показали исследования, нарушение в Pdx-1 на моделях животных вызвало развитие СД типа 2, в то время как мутации в этом гене вызывают MODY4. Кроме того, Park недавно связал задержку внутриутробного развития, снижение функции β -клетки и СД типа 2 с глушением Pdx-1 эпигенетическими механизмами. Предыдущие работы связали увеличенный риск развития ГСД с разновидностями генов MODY, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить возможную роль Pdx-1 [47].

Кроме этого, имеется и ряд сведений, говорящих о связи ГСД и MODY. Все формы MODY, кроме MODY2, вызваны мутациями в показателях транскрипции. MODY2 вызван мутациями в гене, кодирующем глюкокиназу (GCK) [40]. Распространенность MODY2 составляет приблизительно 20-30 % всех подтипов MODY [38]. Дисфункция β -клетки делает потенциально возможным сходство MODY и ГСД, поскольку оба типа диабета обусловлены нарушением функции β -клетки [31]. Несколько исследований идентифицировали мутации в генах GCK у пациентов с ГСД. Таким образом, среди всех обследованных женщин с ГСД мутации в гене GCK обнаружили у 5 % [35]. Мутации в гене GCK (MODY2) изучены Ellard, который обнаруживал эти мутации у 80 % пациентов ГСД. Исследователи выявили, что пациенты с ГСД, имеющих выраженное повышение уровня глюкозы натощак и нормальные показатели глюкозы через 2 часа при проведении СТТГ, необходимо

обследовать с целью исключения мутации гена GSK [13].

На сегодняшний день окончательно определить роль генетической предрасположенности при развитии ГСД невозможно. Однако ряд фактов свидетельствует о несомненной генетической общности ГСД и СД типов 1 и 2. Главным остается вопрос о возможности выявить гены, отвечающие за развитие ГСД и его трансформацию в СД типов 1 и 2.

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР СД ТИПА 2

В 2009 году в Великобритании проведен систематизированный обзор и мета-анализ результатов опубликованных исследований с целью количественной оценки риска развития СД типа 2 после диагностированного во время беременности ГСД, а также для оценки факторов, оказывающих влияние на данную взаимосвязь. Был осуществлен поиск первичных источников в электронных базах данных без ограничений по языковому признаку в период с 1960 г. по 31 января 2009 г. с использованием ключевых слов и словосочетаний. В отобранных публикациях проведен поиск по спискам использованных литературных источников.

Идентифицированы ретроспективные и проспективные исследования, опубликованные в период с 1 января 1960 г. по 31 января 2009 г., в которых у беременных, независимо от паритета и этнической принадлежности, были установлены критерии ГСД (основная группа), и выделены пациентки с нормальными уровнями гликемии во время гестации (контрольная группа). В качестве основной конечной точки в данных публикациях оценивалось развитие СД типа 2 не ранее, чем спустя 6 недель после родов. В качестве критериев диагноза СД типа 2 использовались результаты теста толерантности к глюкозе и/или уровень гликемии натощак. Значения оценивались в соответствии с международными рекомендациями.

Из первоначально отобранных 68 публикаций в последующем исключены 48 вследствие отсутствия групп контроля или сравнения. В оставшиеся 20 исследований вошли 675455 пациенток. Всего число случаев СД типа 2 в основной и контрольной группах 10859 наблюдений. Из 675455 женщин у 31867 при предшествующей беременности был диагностирован ГСД. При наличии ГСД впоследствии СД тип 2 установлен в 3997 наблюдений. В контрольной группе с нормальными уровнями гликемии при беременности развитие СД типа 2 в дальнейшем отмечено у 6862 из 643588 обследованных. В результате проведенного анализа установлено, что ГСД представляет собой фактор риска по развитию в последующем СД типа 2.

Таким образом, наличие ГСД сопровождается более чем семикратным увеличением риска развития в последующем СД типа 2 в сравнении с пациентками, имеющими во время беременности нормальный уровень гликемии [24].

РОЛЬ АУТОАНТИТЕЛ К ОСТРОВКОВЫМ КЛЕТКАМ В РАЗВИТИИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

В настоящее время изучена и доказана роль антител к островковым клеткам при развитии СД типа 1. По данным зарубежных авторов, частота обнаружения аутоантител у больных с «классическим» СД 1 типа составляет: ICA (антитела к клеткам островков Лангерганса) – 60-90 %, IAA (антитела к инсулину) – 16-69 %, GAD (антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты) – 22-81 % [23].

Однако значение этих антител при ГСД остается неизученным. Во всем мире было проведено лишь несколько исследований, касающихся данной проблемы. Одно из таких исследований было проведено на кафедре эндокринологии и диабетологии совместно с кафедрой акушерства и гинекологии в Швеции. Обследовали 385 беременных женщин за период с 1995 по 2005 гг. Женщинам определяли наличие аутоантител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, антитела к клеткам островков Лангерганса, антитела к инсулину. У 24 пациенток (6 %) был обнаружен по крайней мере один из видов аутоантител (группа 1). Была создана контрольная группа пациенток, у которых аутоантитела не определялись (группа 2). В группе 1 (носительницы аутоантител) у 50 % развился СД 1 типа, у 21 % – НТГ, у 12,5 % – СД 2 типа. В группе 2 (без аутоантител) СД тип 1 и СД тип 2 не были выявлены, у 12 % зафиксировали НТГ. Был сделан вывод о том, что всем беременным женщинам с ГСД необходимо проводить скрининг на наличие аутоантител с целью прогнозирования развития СД 1 типа [18].

В 2008 году в Польше было проведено исследование, целью которого стала оценка распространенности антител к клеткам островков Лангерганса, антител к инсулину и декарбоксилазе глутаминовой кислоты среди женщин, имеющих в анамнезе ГСД. В исследование включили 156 пациенток с ГСД в анамнезе (лечение осуществлялось диетой). Им определяли наличие ICA, IAA, GAD, уровень HbA1c и липидный профиль. Также оценивалось количество предыдущих abortов, число беременностей и вес детей при рождении. Выявили, что в обследованной популяции наиболее часто обнаруживаются антитела к GAD – 7,0 % и ICA – 5,1 %, реже к IAA – 3,2 %. Наличие 2-х типов антител было найдено у 3,8 % больных. В группе женщин с выявленными аутоиммунными нарушениями более часто встречались спонтанные выкидыши первого триместра по сравнению с женщинами контрольной группы. Таким образом, приведенные данные указывают, что обнаружение антител у женщин с ГСД может быть серьезным фактором риска и поводом для раннего назначения инсулина. Тем не менее, считается, что необходимы дальнейшие проспективные исследования для проверки этой гипотезы [32].

Похожее исследование было проведено в 2008 году на Сардинии. Там отмечалась высокая распространенность (22,3 %) ГСД. Сардиния имеет необыч-

ное распределение гаплотипов и генотипов и высокую распространенность СД типа 1 и аутоиммунных заболеваний. В данном исследовании предварительно определялась распространенность серологических маркеров СД типа 1 в группе пациенток, перенесших ГСД. У 62 пациенток, имевших в анамнезе ГСД, определяли наличие ICA, IAA, GAD. Контрольную группу составили 56 женщин без нарушения углеводного обмена. Результатом исследования явилось обнаружение высокой распространенности аутоантител у женщин с ГСД. У 38,8 % (24 из 62) был выявлен один вид антител. Наиболее часто встречались антитела к клеткам островков Лангерганса, они присутствовали в 29 % (18 из 62) против 7,1 % (4 из 56) в группе контроля ($p < 0,001$). Антитела к инсулину присутствовали у 14,5 % пациенток с ГСД (9 из 62) и отсутствовали в контрольной группе ($p < 0,001$). Антитела к GAD также были выявлены среди пациенток с ГСД – 3,2 % (2 из 62) и отсутствовали в контрольной группе ($p < 0,05$). Таким обра-

зом, был сделан вывод о несомненном наличии аутоиммунного компонента в развитии ГСД [20].

В целом, на сегодняшний день нельзя утверждать, что роль носительства аутоантител к β -клеткам поджелудочной железы при ГСД четко определена. Нет больших рандомизированных контролируемых исследований, которые однозначно дали бы ответы на интересующие вопросы, касающиеся влияния аутоантител на развитие ГСД и его дальнейшую трансформацию в СД 1 типа.

Кроме этого, остаются нерешенными и ряд спорных моментов, касающихся диагностики, скрининга и лечения ГСД. В разных странах существуют различные подходы к тактике ведения беременных женщин с данной патологией. Также чрезвычайно важным остается вопрос о том, каким образом должно осуществляться дальнейшее наблюдение за пациентками, имеющими в анамнезе ГСД. Таким образом, тема ГСД на сегодняшний день считается до конца не изученной и требующей пристального внимания исследователей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гестационный сахарный диабет /Аметов А.С., Казей Н.С., Мурашко Л.Е., Трусова Н.В. //РМАПО, Международная программа «Диабет». – Ярославль, 1995. – С. 241.
2. Гестационный сахарный диабет: факторы риска, показатели гормонального баланса и липидного обмена /Трусова Н.В., Аметов А.С., Мурашко Л.Е., Казей Н.С. //Рус. мед. журнал. – 1998. – № 12. – С. 764-770.
3. Дедов, И.И. Основные задачи здравоохранения по выполнению Сент-Винсентской декларации, направленной на улучшение качества лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом /Дедов И.И., Анциферов А.С. //Пробл. эндокрин.. – 1992. – Т. 2, № 1. – С. 4-12.
4. Евсюкова, И.И. Сахарный диабет: беременные и новорожденные /Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. – М., 2009. – 272 с.
5. Забаровская, З.В. Проблема гестационного сахарного диабета: основные аспекты этиопатогенеза, клинко-диагностические критерии, принципы лечения /Забаровская З.В., Мулярчик О.В., Жданова Т.А. //Мед. новости. – 2002. – № 12. – С. 12-19.
6. Медведь, В.И. Определение, классификация и диагностические критерии гестационного диабета: эволюция и современное состояние /Медведь В.И., Бычкова Е.А. //Ліки України. – 2008. – № 6. – С. 36-42.
7. Медведь, В.И. Сахарный диабет беременных /Медведь В.И., Авраменко Т.А. //Доктор. – 2003. – №5. – С. 42-45.
8. Медведь, В.И. Гестационный диабет: история и современность /Медведь В.И., Бычкова И.А. //Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2009. – № 3. – С. 19-25.
9. Фёдорова, М.В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия /Фёдорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. – М., 2001. – 288 с.
10. Эпидемиология инсулинзависимого сахарного диабета /Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Рыжкова Г.А. //Пробл. эндокринологии. – 1998. – № 2. – С. 47-51.
11. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes /Domhorst A., Bailey P.C., Anyaoku V. et al. //Q. J. Med. – 1990. – V. 127. – P. 83.
12. Arnold, J.T. Endometrial stromal cells regulate epithelial cell growth in vitro: a new coculture model /Arnold J.T. //Hum. Reprod. – 2001. – V. 16. – P. 83-85.
13. Autoantibodies in Diabetes /Pihoker C., Gillian K., Hampe S., Lernmark A. //Diabetes Care. – 2005. – N 1. – P. 10.
14. Bennewitz, H. De diabete mellito, graviditatis symptomate /Bennewitz H. //University of Berlin. – 1824. – V. 176. – P. 24-29.
15. Ben-Haroush, A. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes /A. Ben-Haroush, Y. Yogeve, M. Hod //Diabetes Care. – 2004. – N 7. – P. 46-49.
16. Carrington, E.R. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy /Carrington E.R., Shuman, C.R., Reardon H.S. //Obstet. Gynecol. – 1999. – N 6. – P. 67-68.
17. Catalano, P.M. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes /Catalano P.M. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – N 3. – P. 54-56.
18. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? /Naylor C.D., Sermer M., Chen E., Sykora K. //JAMA. – 1996. – V. 275. – P. 70.
19. Chan, T.F. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus /Chan T.F. //J. Soc. Gynecol. Investig. – 2006. – V. 36. – P. 346.
20. Clark, H.D. Did publication of a clinical practice guideline recommendation to screen for type 2 diabetes in women with gestational diabetes change practice? /Clark H.D., van Walraven C., Code C. //Diabetes Care. – 2003. – N 6. – P. 26.
21. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study /Glueck C.J., Phillips H., Cameron D. et al. //Fertil. Steril. – 2001. – V. 75. – P. 52.
22. Cseh, K. Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance /Cseh K. //Diabetes Care. – 2004. – N 8. – P. 28-30.
23. Cutchie, W.A. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes /Cutchie W.A., Cheung N.W., Simmons D. //Diabetic Med. – 2006. – V. 46. – P. 26.
24. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes /Crowther C.A., Hiller J.E., Moss J.R. et al. //N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 352. – P. 86.
25. Felig, P. Medical complications during pregnancy: 3rd ed. /Felig P., Coustan D. //Philadelphia: Saunders. – 2005. – V. 61. – P. 36.

26. Freinkel, N. The Banting lecture: pregnancy and progeny /Freinkel N. //Diabetes Care. – 1991. – N 9. – P. 13.
27. Fallucca, F. Polymorphisms of insulin receptor substrate 1 and beta3-adrenergic receptor genes in gestational diabetes and normal pregnancy /Fallucca F. //Metabolism. – 2006. – N 3. – P. 11-14.
28. Gary, T. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review /Gary T., Baptiste-Roberts K., Barone B. //Am. J. Med. – 2009. – N 3. – P. 207-209.
29. Gilmartin, A.B. Gestational diabetes mellitus /Gilmartin A.B., Ural H.H., Repke J.T. //Rev. Obst. Gynec. – 2008. – N 3. – P. 129-131.
30. Implications of new diagnostic criteria for abnormal glucose homeostasis in women with previous gestational diabetes /Kousta E., Lawrence N.J., Penny A. et al. //Diabetes Care. – 1999. – N 6. – P. 37.
31. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? /Palmer J., Hampe S., Chiu H. et al. //Diabetes Care. – 2005. – N 5. – P. 67.
32. Kim, C. Efficacy and cost of postpartum screening strategies for diabetes among women with histories of gestational diabetes mellitus? /Kim C., Herman W.H., Vijan S. //Diabetes Care. – 2007. – N 6. – P. 30-31.
33. Krzyzanowska, K. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus /Krzyzanowska K. //Clin. Sci. (Lond.). – 2006. – V. 605. – P. 110.
34. Kuhl, C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. 1. Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challenge with glucose /Kuhl C. //Acta Endocrin. (Copenh.). – 2006. – V. 341. – P. 110.
35. Low frequency of autoantibodies to islet cell, glutamic acid decarboxylase, and second-islet antigen in patients with gestational diabetes mellitus /Lapolla A., Fedele, Lapolla A. et al. //Ann. NY Acad. Sci. – 2002. – V. 204. – P. 85.
36. Metformin during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome reduces development of gestational diabetes and protects against fetal macrosomia /Goldenberg N., Glueck C.J., Smith L., Wang P. //J. Invest. Med. Abstract. – 2003. – V. 84. – P. 51.
37. McCarty, D. Diabetes 1994 to 2010: global estimates and projections /McCarty D., Zimmet P. //Intern. Diab. Inst. Melbourne, Australia. – 199. – V. 324. – P. 13.
38. Megia, A. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with gestational diabetes mellitus /Megia A. //J. Clin. Endocrin. Metab. – 2004. – V. 84. – P. 10.
39. Metzger, B.E. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on Gestational Diabetes Mellitus /Metzger B.E., Coustan D.R. //Diabetes Care. – 1998. – N 2. – P. 161-167.
40. Mild gestational hyperglycaemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes /Menato G., Bo S., Gallo M.L. et al. //Acta Obstet. Gyn. Scan. – 2004. – V. 335. – P. 65.
41. O'Sullivan, J.B. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy /O'Sullivan J.B., Mahan C.M. //Diabetes. – 1964. – V. 285. – P. 278.
42. Perinatal morbidity in women with undiagnosed gestational diabetes in northern thuringia in Germany /Hunger-Dathe W., Volk K., Braun A. et al. //Exp. Clin. Endocrin. Diabetes. – 2005. – V. 4. – P. 160.
43. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes /Lobner K., Knopff A., Baumgarten A. et al. //Diabetes Care. – 2006. – N 10. – P. 145.
44. Primary prevention of type 2 diabetes Metformin reduces gestational diabetes four fold in women with polycystic ovary syndrome. /Goldenberg N., Glueck C.J., Kobayashi S. et al. //J. Invest. Med. Abstract. – 2002. – V. 291. – P. 50.
45. Primary prevention of type 2 diabetes Metformin reduces gestational diabetes four-fold in women with polycystic ovary syndrome /Glueck C.J., Koyabashi S., Sieve-Smith L., Wang P. //Circulation. – 2002. – V. 106. – P. 31.
46. Ranheim, T. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women /Ranheim T. //Acta Obstet. Gynec. Scand. – 2004. – N 4. – P. 83-84.
47. Reece, E.A. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus /E.A. Reece //Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2010. – N 3. – P. 199-203.
48. Rissanen, J. Sulfonylurea receptor 1 gene variants are associated with gestational diabetes and type 2 diabetes but not with altered secretion of insulin /Rissanen J. //Diabetes Care. – 2000. – N 6. – P. 70-73.

* * *