МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»

На правах рукописи

ПЛЕХАНОВА МАРГАРИТА АЛЕКСАНДРОВНА

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ: ДИАГНОСТИКА, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, ЛЕЧЕНИЕ, ПОСЛЕРОДОВОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

3.1.4. Акушерство и гинекология
3.1.19. Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Петрухин Василий Алексеевич
доктор медицинских наук
Бурумкулова Фатима Фархадовна

Москва – 2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……4

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ…….13

1.1. Критерии диагностики ГСД……...……13

1.2. Беременность и MODY……...22

1.3. Вариабельность гликемии……..…….....26

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……..…28

2.1 Структура обследованных пациенток..…….28

2.2. Методы исследования……33

2.2.1. Клинико-анамнестические методы……33

2.2.2. Диагностика гипергликемии у беременных…….....35

2.2.3. Лабораторно-инструментальные методы……..35

2.2.4. Молекулярно-генетический анализ……...……....36

2.2.5. Иммуноферментный метод…….37

2.2.6. Оценка факторов риска ранней гипергликемии и предикторов MODY2 у беременных……37

2.3. Статистическая обработка данных исследования…….....38

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ……39

3.1. Факторы риска ранней гипергликемии во время беременности……....39

3.2. Особенности диагностики впервые выявленной гипергликемии у обследованных беременных……44

3.3. Лечение беременных с впервые выявленной гипергликемией……..……...46

3.4. Предикторы назначения инсулинотерапии при впервые выявленной во время беременности гипергликемии…….....50

3.5. Предикторы диагностики MODY2…….....52

3.6. Предикторы для проведения МГИ у беременных с впервые выявленной гипергликемией…….54

ГЛАВА 4. АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ……64

4.1. Особенности течения беременности и родов у пациенток с впервые выявленной гипергликей…….64

4.2. Особенности родоразрешения беременных с впервые выявленной гипергликемией…….67

4.3. Весовые показатели детей, рожденных от матерей с впервые выявленной гипергликемией……69

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……...…...74

ВЫВОДЫ……..83

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……...……...84

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ…….……...87

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...…….…90

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования:

Крупное перспективное обсервационное исследование HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), проведенное с 2000 по 2006 годы, перевернуло представление о гипергликемии и беременности. По его результатам была выявлена зависимость между уровнем глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) и риском осложнений со стороны плода. HAPO-study [105] убедительно показало, что ранее используемые критерии диагностики гестационного сахарного диабета (далее – ГСД) требуют пересмотра, поскольку неблагоприятные исходы беременности во всем мире возрастают при значительно более низких уровнях гликемии по сравнению с общепринятыми до этого времени критериями в качестве диагностики ГСД. Риск рождения детей с макросомией, гиперинсулинемией повышается уже при уровне глюкозы венозной плазмы (далее – ГВП) натощак, соответствующей 5,0-5,2 ммоль/л.

Данный подход принят и одобрен International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel (IADPSG) [71], Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [46], International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) [64], Australasian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS) [93] и American Diabetes Association (ADA) [19]. Также было дано новое определение ГСД как заболевания, характеризующегося гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (далее – СД, МСД).

В 2012 году в нашей стране был принят Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», согласно которому ГСД подразделяется на ранний (выявленный до 24 недели гестации) и поздний (выявленный после 24 недели гестации), отдельно выделяют манифестный сахарный диабет 1 типа (СД1) и манифестный сахарный диабет 2 типа (СД2) во время беременности.

В метаанализе 13-ти когортных исследований перинатальная смертность, неонатальная гипогликемия и частота инсулинотерапии были выше среди женщин с ГСД с ранним началом по сравнению с женщинами с ГСД с поздним началом, несмотря на проводимую инсулином терапию. Это является ключевым моментом для тщательного наблюдения за данной группой пациенток [69].

По последним данным, особый вклад в структуру ГСД вносят ранее не выявленные моногенные формы СД [104]. К ним относят доминантно наследуемые варианты заболевания, обусловленные дефектами одного из генов, регулирующих функцию бета-клеток, среди которых, прежде всего, выделяют подтипы диабета MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young – диабет зрелого типа у молодых).

Наиболее частыми причинами MODY в России являются мутации в генах *HNF1A* (Hepatocyte nuclear factor 1) и *GCK (*glucokinase) [8,131]. На мутации в этих двух генах приходится 80% всех случаев (*HNF1A* – 58%; *GCK* – 22%). Мутации в *HNF4A* составляют около 5%, а в *HNF4A* (Hepatocyte nuclear factor 4) – только 2%. Мутации в других генах являются очень редкими причинами MODY [54].

Несмотря на большое количество исследований, в которых обсуждались вопросы гипергликемии во время беременности, существует крайне мало работ, посвященных исходам беременности с учетом различных форм СД, в том числе с MODY-диабетом. Важно отметить, что ведение беременных с таким типом диабета значительно отличается от ведения пациенток с другими формами СД, а именно: генотип плода у пациенток с мутацией в гене *GCK* определяет тактику ведения беременности, а также его весо-ростовые показатели. Так, развитие макросомии характерно только для младенцев, не имеющих мутации в гене глюкокиназы (*GCK)* (MODY2) [115]. Между тем высказывается предположение, что при различных генетических дефектах могут быть использованы разные тактики ведения беременности, в том числе позволяющие улучшить гликемический контроль без использования инсулинотерапии, а персонализированный подход должен базироваться на основе генотипа матери и плода.

«Золотым стандартом» в диагностике моногенных форм СД является молекулярно-генетическое исследование (далее – МГИ), так как клинически дифференцировать тип СД, манифестирующего во время беременности, достаточно сложно, и зачастую подтипы MODY ошибочно классифицируют как СД1, ГСД, что влияет на тактику послеродового наблюдения за пациентками. В рутинной практике генетическое обследование плода не проводится, и беременность ведется «вслепую». При проведении биопсии хориона/амниоцинтеза по акушерским показаниям возможно проведение МГИ плода для определения тактики ведения беременности. В дальнейшем неинвазивная пренатальная диагностика с использованием бесклеточной эмбриональной ДНК или эмбриональных клеток в материнской крови будет обладать потенциалом для определения генотипа плода и, следовательно, влиять на ведение MODY во время беременности без сопутствующих рисков, связанных с инвазивным пренатальным тестированием [33].

Степень разработанности темы диссертации:

Несмотря на проводимые исследования по течению беременности при различных типах СД, все они носят описательный характер. В основном, в зарубежной литературе это клинические случаи. Описываются факторы риска гипергликемии во время беременности и предикторы MODY2 в структуре ГСД, но нет работ, описывающих акушерские и перинатальные исходы у беременных с моногенными формами СД. Также нет согласованности по ведению различных типов СД, что в основном касается беременных с MODY. В работе предложены различные тактики ведения беременных с MODY в зависимости от предполагаемого генотипа плода, и продемонстрирована важность своевременной диагностики гипергликемии, определены предикторы инсулинотерапии во время беременности, а также показана взаимосвязь между сроком начала инсулинотерапии и весом ребенка при рождении.

Цель исследования:

Улучшение исходов беременности у пациенток с впервые выявленной гипергликемией путем оптимизации подходов к диагностике и лечению с учетом выявления моногенных форм СД.

Задачи исследования:

1. Уточнить факторы риска развития раннего (до 24 недели гестации) и позднего (после 24 недели гестации) ГСД;
2. Оценить акушерские и перинатальные исходы у беременных с ГСД в зависимости от срока его выявления;
3. Оценить распространенность моногенных форм в структуре ГСД и уточнить клинико-диагностические предикторы направления беременных с впервые выявленной гипергликемией для проведения МГИ;
4. Изучить особенности течения беременности и весо-ростовые показатели детей, рожденных от матерей с мутацией в гене *GCK* (MODY2) в зависимости от генотипа плода и выбранной тактики лечения;
5. Уточнить алгоритм ведения и обследования женщин с ГСД, в том числе беременных с MODY2.

Научная новизна исследования:

Впервые проведены сравнительная характеристика течения беременности у пациенток с впервые выявленной гипергликемией, в том числе с MODY2, а также оценка исходов беременности в зависимости от сроков выявления гипергликемии, гестационной прибавки массы тела, суточной дозы инсулина и уровня гликемии, основанная на материнских и перинатальных осложнениях. Обнаружены новые предикторы MODY2 среди беременных с впервые выявленной гипергликемией. Получен патент на изобретение №2747118 «Способ диагностики сахарного диабета MODY2 у беременных».

Теоретическая и практическая значимость работы:

Своевременный скрининг, а также персонализированный подход в диагностике и лечении беременных с впервые выявленной гипергликемией уменьшит частоту и тяжесть осложнений гестации, снизит частоту преждевременных родов, оперативного родоразрешения, особенно путем экстренного кесарева сечения (ЭКС), и родового травматизма, связанного с выраженными признаками диабетической фетопатии (далее –ДФ) и макросомией новорожденного. Своевременное выявление ГСД и ранняя инициация инсулинотерапии с достижением целевых уровней гликемии снизит риски отдаленных метаболических осложнений для детей, рожденных от матерей с ГСД. Для практического здравоохранения будет предложен алгоритм ведения беременных с MODY2 с учетом генотипа плода.

Методология и методы исследования:

В диссертационной работе представлены результаты ретро- и проспективного исследований, проведенных в ГБУЗ МО МОНИИАГ. На первом этапе в исследование включены 240 беременных с впервые выявленной гипергликемией (не соответствующей критериям МСД). Во второй этапе отобрано 112 пациенток с впервые выявленной гипергликемией во время беременности (которые выполняли рекомендации по ведению самоконтроля и находились под наблюдение в МОНИИАГ) их 112 детей. В зависимости от срока беременности на момент выявления гипергликемии женщины были разделены на 2 основных и 1 контрольную группу. В группу I включены 60 беременных с ГСД, диагностированным на сроке до 24 недели – ранний ГСД. В группу II вошли 22 беременные с ГСД, диагностированным на сроке после 24 недели – поздний ГСД. МГИ было проведено только в группе I и II. В III (контрольную) группу вошли 30 беременных с ранним ГСД (без проведения МГИ). По результатам МГИ пациентки в группе I были разделены так: IA подгруппа – 35 беременных с ГСД (диагностированным до 24 недель, без мутации) – ранний ГСД; IB подгруппа – 25 беременных с мутацией в гене *GCK* (MODY2).

Комплексное обследование беременных включало: сбор антропометрических параметров, ИМТ до беременности, гестационную прибавку веса, а также дозы инсулина и уровня гликемии в течение всего периода гестации, данные акушерского анамнеза, наследственность по эндокринопатиям и сопутствующим заболеваниям, результаты клинических, лабораторных обследований во время беременности, УЗИ плода, вид лечения (монотерапия диетой или диета в сочетании с инсулинотерапией), срок и метод родоразрешения, данные о перинатальных исходах и оценки состояния новорожденных. Контроль гликемии у беременных был проведен амбулаторно с использованием персональных глюкометров, калиброванных по венозной плазме, и в стационаре с занесением показателей в дневники самоконтроля. Все сведения внесены в базу данных. Диагностика и лечение нарушений углеводного обмена во время беременности проводились согласно клиническому протоколу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение и послеродовое наблюдение» (N15-4/10/2-9478, 2013 год).

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (заведующий отделением – доктор медицинских наук Тюльпаков А.Н.). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом (Pure Link, Genomic DNA Mini Kit, Life Technologies, США). Анализ выполнен методом высокопроизводительного параллельного секвенирования. Авторская панель «сахарный диабет» включала 28 генов. Поиск аналогичных мутаций у детей проводился методом прямого секвенирования Сэнгера. Работа проведена в рамках гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10408).

Ультразвуковое (УЗ) и допплерометрическое исследование проведены при помощи аппарата MedisonV-20 компании Samsung. Оценка весовых показателей детей проводилась с использованием программы Intergrowth-21st с учетом срока гестации. Беременность считалась доношенной на сроке 37-42 недели. Увеличение веса новорожденного >90 перцентилей (П) считалось макросомией (или LGA). Малый для гестационного срока (или SGA) устанавливалась при снижении

массы тела и роста при рождении ниже 10 перцентилей для гестационного возраста.

Статистическая обработка материала выполнена на персональном компьютере с использованием программ IBM SPSS Statistics v25 (IBM, USA) и Microsoft Excel 2019 (Microsoft, USA) с применением методов непараметрической статистики.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Нарушение гликемии натощак (НГН) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) наряду с ГСД в анамнезе являются факторами риска ранней гипергликемии. НГН и НТГ в анамнезе – предикторами необходимости инсулинотерапии. Отсутствие сплошного скрининга приводит к потере до 5% раннего ГСД. При этом 64% могут быть диагностированы по уровню ГВП натощак при проведении теста с глюкозой.

2. Наблюдение и ведение беременности у пациенток с MODY2 требует персонифицированного подхода с учетом потенциального генотипа плода и результатов УЗ-фетометрии.

3. Своевременная диагностика гипергликемии, тщательное наблюдение и своевременное назначение инсулинотерапии приводят к сопоставимым акушерским и перинатальным исходам в группах раннего и позднего ГСД.

Личный вклад автора в проведенное исследование:

Личный вклад автора заключался в самостоятельном динамическом клиническом наблюдении, обследовании и лечении беременных с впервые выявленной гипергликемией, оценке эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий у женщин с впервые выявленной гипергликемией. Автором самостоятельно проводился сбор анамнестических данных по индивидуально разработанной анкете, обработка базы данных, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, определение научной новизны и практической значимо-

сти работы. Автор лично участвовал в подготовке публикаций и докладов по теме диссертации.

Степень достоверности результатов исследования:

Степень достоверности полученных результатов достигнута путем использования разработанной программы и полного объема исследований, современных методов диагностики, статистических методов, которые позволили определить факторы риска гипергликемии во время беременности, а также выявить предикторы для проведения МГИ с целью подтверждения мутации в гене *GCK*. Для оценки информативности использованных методов диагностики, а также эффективности лечения обследовано 240 жительниц Москвы и Московской области с впервые выявленной гипергликемией. Получено заключение локально-этического комитета ГБУЗ МО МОНИИАГ о возможности проведения исследований (протокол №89 от 30.06.2016, протокол №88 от 16.06.2016, протокол №5 от 17.06.2020).

Материалы диссертации представлены и обсуждены на семинарах для врачей Москвы и Московской области (в том числе постерные доклады): II Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контроверсии. Московские чтения», Москва, 13-15 апреля 2017 г.; IV Национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы современного акушерства», Санкт-Петербург, 15-17 июня 2017 г.; 53-ем ежегодном собрании EASD – Европейской ассоциации по изучению диабета, Лиссабон, Португалия, 11-15 сентября 2017 г; III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 2 марта 2017 г.; II Всероссийской междисциплинарной конференции «Сахарный диабет-2017 – от мониторинга к управлению», Новосибирск, 19-20 апреля 2017 г. (приз за лучший постерный доклад); 43-ем Международном обществе детского и подросткового диабета (ISPAD), Инсбрук, Австрия, 18-21 октября 2017 г.; III Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контроверсии. Весенние чтения», Москва, 29-31 марта 2018 г.; XXV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 10 апреля 2018 г.; XXVI Европейском конгрессе перина-

тальной медицины (ECPM), Санкт-Петербург, 5-8 сентября 2018 г.; 57-ом ежегодном собрании Европейского общества детской эндокринологии (Europian Society for paediatric endocrinology, ESPE), Афины, 27-29 сентября 2018 г.,; XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя-2020», Москва, 28-30 сентября 2020 г.; VI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контроверсии». Весенние чтения», Москва, 18-20 марта 2021 г.; 15-ом Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контроверсии», Сочи, 4-7 сентября 2021 г.; IV Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 22-25 сентября 2021 г.; XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя-2021», Москва, 29 сентября-1 октября 2021 года.

Публикации:

По материалам диссертации опубликовано 7 статей в центральных российских журналах, рекомендованных перечнем ВАК Российской Федерации, и 6 из них входят в международную реферативную базу данных и систем цитирования Web of Science и/или Scopus. Получен патент на изобретение №2747118 «Способ диагностики сахарного диабета MODY2 у беременных».

Объем и структура диссертации:

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 108 машинописных страниц и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы включает 131 источник, из них отечественных – 15, зарубежных – 116. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 19 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИЕЙ

1.1. Критерии диагностики ГСД

При физиологической беременности происходят изменения, которые характеризуются непрерывной передачей глюкозы к плаценте и к плоду. Транспорт осуществляется за счет переносчиков глюкозы (GLUT-1 и GLUT-3 в большей степени). Данное состояние характеризуют как ускоренное голодание, так как происходит утилизация глюкозы плодом и плацентой. Уровень глюкозы снижается быстрее, чем у небеременных женщин, с параллельной активацией липолиза и кетогенеза. Синтез стероидных плацентарных гормонов, таких как плацентарный лактоген, эктрогены, прогестерон, повышает образование кортизола корой надпочечников, приводит к развитию физиологической инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией. Таким образом, беременность сама по себе является «диабетогенной», так как представляет собой стрессовый тест для ß-клеток поджелудочной железы. Инсулинорезистентность во второй половине беременности – центральный компонент патофизиологии ГСД [22, 32, 99].

В 1999 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пересмотрела классификацию ГСД. В нее вошли все нарушения углеводного обмена, впервые возникшие или впервые выявленные во время беременности. При этом ГСД стал диагностироваться по тем же критериям, что СД: нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе для небеременных. Критерии диагностики при проведении теста с глюкозой были завышены и не основывались на материнской и перинатальной смертности.

В 2008 году в Лос-Анжелесе, г. Пасадена (Pasadena), IADPSG были предложены для обсуждения новые критерии диагностики ГСД, основанные на результатах HAPO-study (2000-2006 гг.), и было дано новое определение ГСД как заболевания, характеризующегося гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям МСД [105]. В данном исследовании была установлена четкая связь между уровнем глюкозы при проведении ПГТ-

теста с 75 граммами глюкозы и риском осложнений со стороны матери и плода. Было показано, что существующие на тот момент критерии диагностики ГСД требуют пересмотра, так как неблагоприятные исходы возрастали даже при более низком уровне глюкозы. Таким образом, были определены показатели ПГТТ: уровень ГВП натощак ≥5,1ммоль/л (0'), ≥10 ммоль/л через 1 час (60'), ≥8,5 ммоль/л через 2 часа (120') после нагрузки. В исследовании HAPO была выявлена прямая взаимосвязь между увеличением степени гипергликемии у матери с ГСД и такими неблагоприятными исходами, как вес новорожденного >90% П, концентрация С-пептида пуповинной крови >90% П, неонатальная гипогликемия и первое кесарево сечение [105].

Перинатальные исходы, соответствующие манифестации СД во время беременности, были практически сопоставимы с исходами у беременных с прегестационным диабетом, а риск рождения детей с макросомией и гиперинсулинемией повышался уже при гипергликемии натощак, соответствующей 5,0-5,2 ммоль/л [71].

На сегодняшний день в мире существует несколько стратегий диагностики ГСД. Большинство стран, в том числе и Россия, используют стандарты диагностики, одобренные Международной федерацией диабета (International Diabetes Federation, далее – IDF) и ВОЗ [130]. Это одноэтапный подход без деления на группы с проведением сплошного скрининга. Такой подход одобрен: IADPSG [71], ВОЗ [46], FIGO [64], ADIPS [93], ADA [19].

Однако данные критерии не были приняты всеми странами, и до настоящего времени нет единого согласия по критериям скрининга и количеству глюкозы, используемым для диагностики нарушений углеводного обмена во время беременности.

В мире используется также двухэтапный подход проведения ПГТТ, предложенный National Diabetes Data Group (далее – NDDG) и Carpenter и Coustan, который предусматривает проведение скринингового ПГТТ с 50 граммами глюкозы без предварительной подготовки (в любое время, не натощак; первый этап). Если уровень глюкозы в плазме, измеренный через 1 час после нагрузки, меньше 7,6

ммоль/л (наиболее распространенное значение), то тест считается отрицательным, и обследование прекращается. Если уровень глюкозы больше, то для подтверждения диагноза ГСД необходимо дополнительное обследование (второй этап). Второй этап проводится после 8-часового голодания; уровень гликемии измеряют через 1, 2 и 3 часа после 100 грамм глюкозы и сравнивают с рекомендованными диагностическими критериями (критерии Carpenter и Coustan или NDDG). Положительный результат — это определение двух значений выше целевых.

Диагностические критерии в исследованиях, используемых для оценки гестационного диабета

Критерии		Натощак		1 час		2 часа		3 часа	
		mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
ADA/ACOG[iii]	2003[39] 2018[2]	95	5.3	180[i]	10.0[i]	155	8.6	140	7.8
ADIPS	2014[40]	92	5.1	180[i]	10.0[i]	153	8.5	–	–
Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines[iv]	2018[41]	95	5.3	–	10.6	–	9.0	–	–
DIPSI[v]	2014[42]	–	–	–	–	140	7.8	–	–
EASD	1991[43]	110[i]/126	6.1[i]/7.0	–	–	162[i]/180	9.0[i]/10.0	–	–
FIGO	2015[34]	92	5.1	180[i]	10.0[i]	153	8.5	–	–
WHO	1998[44]	110[ii]/126	6.1[ii]/7.0	–	–	120[ii]/140	6.7[ii]/7.8	–	–
WHO	2013[33]	92	5.1	180[i]	10.0[i]	153	8.5	–	–
IADPSG	2010[40]	92	5.1	180[i]	10.0[i]	153	8.5	–	–
NICE	2015[45]	–	5.6	–	–	–	7.8	–	–

Примечания:
ADA: Американская диабетическая ассоциация; ACOG: Американский колледж акушеров и гинекологов; DIPSI: Клиническая практика Канадского диабета Рекомендации Общества по диабету при беременности, Индия; EASD: Европейская ассоциация изучения диабета; FIGO: Международная федерация гинекологии и акушерства; ADIPS: Австралийский диабет в обществе беременных; ВОЗ: Всемирная организация здравоохранения; IADPSG: Международный Ассоциация Исследовательских Групп Диабета и Беременности; NICE: Национальный институт здравоохранения и передового опыта.

i Не существует установленных критериев для диагностики сахарного диабета у беременных на основе значения, полученного через 1 час после нагрузки.

ii Относится к уровню глюкозы в цельной крови.

iii Рекомендуется либо одноэтапный, либо двухэтапный подход IADPSG; первоначальный скрининг путем измерения концентрации глюкозы в плазме или сыворотке после 1 час 50 г ПГТТ. Те, кто превышает порог, выполняют либо 100 г ПГТТ, либо 75 г ПГТТ, требуется превышение или достижения двух и более нецелевых показателей.

iv Перечислен предпочтительный подход, альтернативный подход - IADPSG использует 75 г ПГТТ не натощак.

v ПГТТ с 75г не натощак.

Рисунок 1 - Критерии диагностики ГСД. Адаптирована [68]

По данным O. Sevket с соавторами [111], распространенность ГСД с использованием одноэтапного и двухэтапного тестов составляет 14,5% против 6%; 4,3% против 0%, а по данным S. Meltzer [84], различий не было получено – 3,6% против 3,7%.

Материнские и неонатальные исходы были проанализированы только в 2 исследованиях – O. Sevket и C. Scifres [111, 109]. Они показали, что женщины без ГСД, диагностика у которых проводилась по критериям IADPSG, имели лучшие перинатальные исходы, чем женщины, у которых в ходе двухэтапного теста по критериям Carpenter и Coustan ГСД был исключен по результатам 3-часовой пробы.

По данным ретроспективных исследований [50, 57, 83, 96, 126, 67, 76, 66], сравнивающих частоту ГСД и/или результаты между одноэтапным тестом по критериям IADPSG и двухэтапным тестом по критериям NDDG, установлено, что распространенность ГСД выше у женщин, проходящих одноэтапный тест. Было доказано, что диагностические критерии IADPSG при сравнении с двухэтапным подходом более эффективны для предупреждения массы плода, большего для своего гестационного возраста (LGA), и макросомии [50, 66], хотя другие пять исследований не нашли статистически значимых различий между этими двумя подходами [57, 83, 96, 126].

Кроме того, применение диагностики ГСД по критериям IADPSG было связано с увеличением распространенности ГСД в 3,5 раза, а также значительным улучшением в исходах беременности (гестационная гипертензия, количество LGA и недоношенных детей, массы плода, меньшего для гестационного возраста (SGA), оценка по шкале Апгар менее 7 баллов, поступление в отделение интенсивной терапии новорожденных) [50].

В стандартах медицинской помощи ADA от 2018 года диагностика нарушений углеводного обмена во время беременности предполагает использование любого из двух методов. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) рекомендует двухэтапный подход, но отмечено, что тест считается положитель-

ным, и диагноз ГСД устанавливается даже при одном отклонении. Данная стратегия основана на группах риска [19] и пропускает более трети случаев ГСД [44].

Согласно рекомендациям National Institute for Health and Care Exellence (далее – NICE), установлены нормы для диагностики ГСД: ГВП натощак ≥5,6 ммоль/л или через 2 часа ≥7,8 ммоль/л в ходе ПГТТ. ПГТТ с 75 граммами глюкозы проводится всем беременным на сроке 24-28 недель. У пациенток с факторами риска ГСД тест проводится в первом триместре с целью более раннего выявления гипергликемии и ее коррекции. При выявлении ГСД рекомендовано определение уровня гликированного гемоглобина (далее – HbA1c), который не должен превышать 6,5% [94]. Данный подход основан на выявлении групп риска.

В 2012 году в нашей стране был принят Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Впервые разделились понятия «ГСД» (заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующее критериям МСД) и собственно «СД» [3].

Согласно данному консенсусу, ГСД подразделяется на ранний, выявленный до 24 недель гестации, и поздний, выявленный на сроке после 24 недели гестации. В метаанализе 13-ти когортных исследований перинатальная смертность, неонатальная гипогликемия и процент назначения инсулинотерапии были выше среди женщин с ГСД с ранним началом по сравнению с женщинами с ГСД с поздним началом, несмотря на инсулинотерапию [69].

Первая фаза диагностики нарушения углеводного обмена проводится при первичном обращении всех беременных на сроке до 24 недель (определение ГВП проводится после предварительного голодания не менее 8 часов и не более 14 часов). Данное исследование можно провести во время первого биохимического анализа крови, определения уровня HbA1c с использованием метода определения, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standartization Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study), ГВП – в любое время дня вне зависимости от приема пищи. Если уровень HbA1c <6,5% или слу-

чайно определенный уровень ГВП <11,1 ммоль/л, то проводится определение ГВП натощак: при уровне ГВП натощак ≥5,1 ммоль/л, но <7,0 ммоль/л устанавливается диагноз ГСД. При ГВП ≥7,0 ммоль/л в сочетании с HbA1c ≥6,5% ГВП вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии ≥11,1 ммоль/л устанавливается диагноз МСД при беременности. Во II фазе диагностики всем женщинам, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, рекомендовалось пройти ПГТТ с 75 г глюкозы на сроке 24-28 недель (максимально до 32 недель). Данный тест проводился в 3 этапа:

1-й этап (0'). Забор первой пробы ГВП натощак. Уровень глюкозы измерялся немедленно. При получении результатов, указывающих на МСД или ГСД, дальнейшая нагрузка глюкозой не проводилась, тест прекращался. При невозможности измерить уровень ГВП натощак сразу после взятия тест проводился полностью (с 1 по 3 этап).

2-й этап. Беременная должна была в течение 5 минут выпить раствор глюкозы, состоящий из 75 г сухой (ангидрита или безводной) глюкозы, растворенной в 250-300 мл теплой (37-40°С) питьевой негазированной (или дистиллированной) воды. Начало приема раствора глюкозы считалось началом теста (0').

3-й этап. Следующие пробы крови для определения уровня ГВП брались через 1 (60') и 2 (120') часа после нагрузки глюкозой. При получении результатов, указывающих на ГСД после 2-го забора крови, тест прекращался, и третий забор крови не производился. Диагноз ГСД устанавливался при уровне ГВП ≥5,1<7,0 ммоль/л на 1 этапе (0'), при уровне ГВП ≥10,0 ммоль/л на втором этапе (60') и ≥8,5 ммоль/л, но <11,1 ммоль/л на третьем этапе (120').

МСД – это диабет, выявленный строго во время беременности и имеющий лабораторные и клинические критерии прегестационного СД. Диабет может продолжаться и после родов, однако не во всех наблюдениях (по данным корейских авторов, МСД после родов сохраняется лишь в 73% наблюдений). Поэтому МСД требует обязательной клинической и лабораторной дефиниции через 4-12 недель после родов [97].

Риск неблагоприятных исходов беременности значительно выше у пациенток с МСД по сравнению с пациентками с ГСД, так же, как и частота рождения детей с LGA при сравнении МСД и ГСД (25% против 15%) [128]. МСД во время беременности ассоциирован с материнскими осложнениями, такими как ретинопатия и гипертензия, вызванная беременностью [120], а также с большими дозами инсулина и врожденными пороками развития [40].

Условно в структуре ГСД стали выделять ранний и поздний ГСД, а в иностранной литературе появился термин «early» (ГСД, диагностированный до 24 недель гестации) и «late» (ГСД, диагностированный на сроке 24-32 недели по результатам ПГТТ) [86]. В мире широко обсуждается вопрос о значимости ранней диагностики ГСД и его влиянии на акушерские и перинатальные осложнения, а в российской литературе данная тематика освящена недостаточно.

Внедрение в нашей стране двухэтапного скрининга привело к появлению группы пациенток с промежуточной гипергликемией (5,1-6,9 ммоль/л) на ранних сроках (до 24 недель беременности) и не соответствующих критериям МСД. На данный момент нет единого мнения в мире по диагностике и пороговой концентрации глюкозы для раннего ГСД [101]. Однозначно данная группа пациентов характеризуется инсулинорезистентностью и ассоциирована с классическими факторами риска СД 2 типа и предиабетом до беременности, так как он возникает до максимальной плацентарной нагрузки [28]. Нет сомнений, что ГСД коррелирует с неблагоприятными перинатальными исходами и ассоциируется с более высокой частотой кесарева сечения, дистоции плечиков, преэклампсии и рождением детей с макросомией [74, 25].

В 2001 году C. Hales и D. Barker [59] сформулировали понятие о «фетальном программировании», которое в дальнейшем было преобразовано в термин «метаболическая память». Как было показано в исследовании HAPO FUS (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study), существует взаимосвязь между ГСД у матери и нарушением толерантности к глюкозе у их детей в последующем [108]. По данным T. Hillier, нелеченный ГСД ассоциирован с двукратным риском повышения массы тела детей через 5-7 лет [63]. Есть работы, по-

казывающие, что дети, рожденные от матерей с ГСД, имеют более высокий ИМТ по сравнению с обычными детьми [81,125].

При сравнении исходов беременности с ранним и поздним ГСД были получены противоречивые данные. В исследовании A. Sweeting и соавторов [121] у пациентов с ГСД, диагностированным до 12 недели гестации, исходы беременности были аналогичны ранее существовавшему СД. Но есть работы, показывающие, что беременные с ранним началом ГСД ассоциированы с более высоким риском материнских и перинатальных осложнений, чем группа с поздним ГСД [28]. В метаанализе 13-ти когортных исследований перинатальная смертность и неонатальная гипогликемия были выше среди женщин с ГСД с ранним началом по сравнению с женщинами с ГСД с поздним началом, несмотря на проведение инсулинотерапии [103].

Другое исследование сравнило 284 пациенток с ГСД, диагностированным до и после 20 недель беременности, и не обнаружило различий в исходах беременности [73]. Также есть работы, где лечение ГСД, диагностированного на ранних сроках, не улучшает исходы для матери и новорожденного по сравнению с диагностированным поздним ГСД [53, 43]. Однако рандомизированные клинические исследования четко показали, что нормализация уровня гликемии во время беременности является ключевым моментом в лечении ГСД и снижает частоту макросомии и преэклампсии. [108, 36].

В систематическом обзоре, включающем 8 исследований и 4026 женщин с ГСД, определенным с помощью разных критериев, женщины с ранним ГСД имели двукратный повышенный риск развития СД 2 типа от 6 недель до 20 лет после родов по сравнению с пациентами с поздним ГСД (RR) 2.13 (95% CI 1.52–3.56) [102].

Таким образом, в литературе стали выделять факторы риска раннего ГСД. На рисунке 2 показано, что ранняя гипергликемия во время беременности чаще встречается в старшей возрастной группе [39, 60, 29], у беременных с более высоким индексом массы тела (ИМТ) [39, 60, 29, 61, 6], отягощенной наследственностью по диабету [60, 29], ГСД в анамнезе [60, 39], родами крупным плодом в

анамнезе [60] и мультипаритетом (4 и более родов) [61, 28].

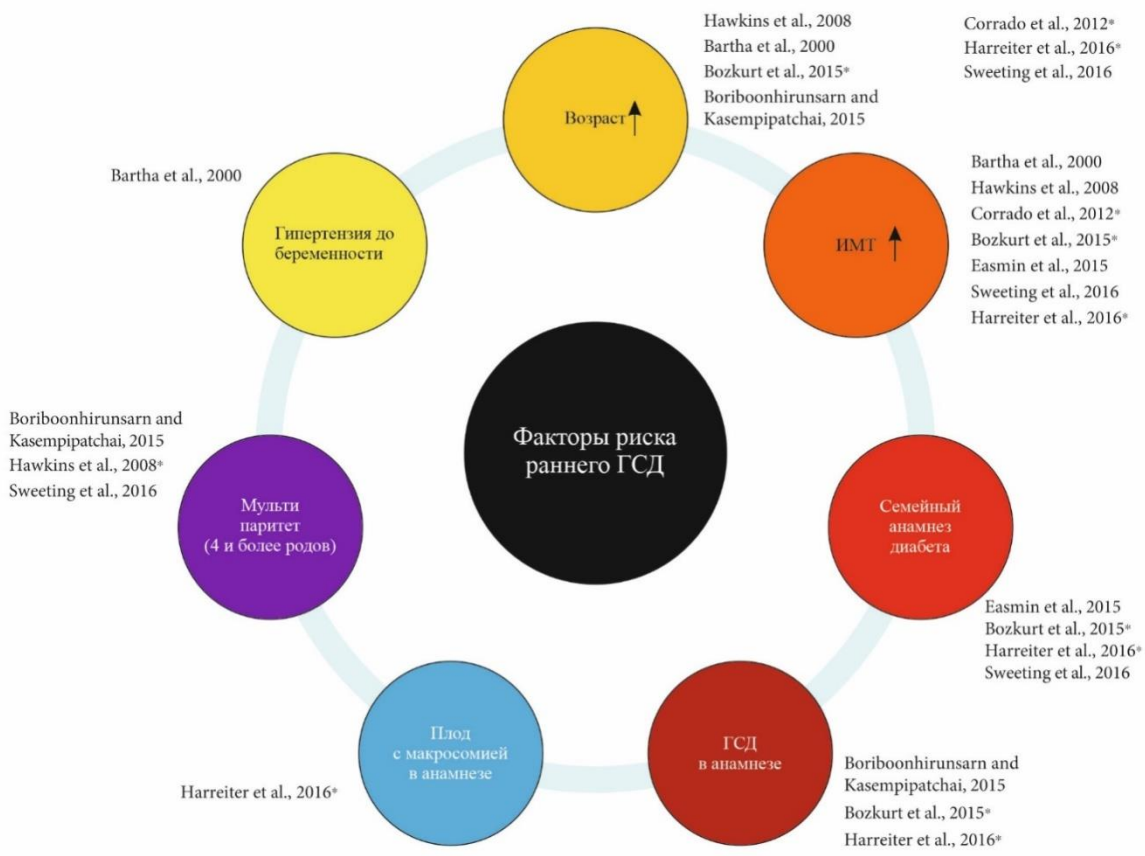


Рисунок 2 - Факторы риска ранней гипергликемии во время беременности. Адаптировано [40]

Спорным вопросом остается сама диагностика раннего ГСД. За критерий раннего ГСД была принята ГВП натощак ≥5,1<7,0 ммоль/л, что было обосновано низкой вариабельностью глюкозы натощак в течение беременности [18, 87]. В исследовании B. Metzger и соавторов (1982 г) было показано, что здоровые беременные имеют стабильный уровень гликемии в сроки 17-32 недели гестации и склонность к гипогликемии во время голодания, несмотря на увеличение инсулинорезистентности [87].

В обзоре 12 исследований (n=255 женщин) была представлена средняя гликемия при нормальной беременности, натощак уровень сахара равен 3,94±0,4, через 1 час – 6,06±0,72, через 2 часа – 5,5±0,6; средняя суточная гликемия – 4,9±0,6, что значительно ниже диагностического порога на основе HAPO-study [62].

Согласно алгоритмам, медицинской помощи больным с СД, для диагностики СД во время беременности должна быть использована только ГВП. ADA и ВОЗ также рекомендуют замерять глюкозу в венозной плазме, однако ВОЗ допускает измерение и в капиллярной крови, но в слаборазвитых странах [127]. Ошибки измерения могут быть связаны с тем, что концентрация глюкозы в плазме приблизительно на 11% выше, чем в цельной крови. Так же ADA и ВОЗ не рекомендуют измерять глюкозу в сыворотке при диагностике СД [127].

Плазма крови получается после немедленного центрифугирования цельной крови, а сыворотка получается после самостоятельного свертывания крови в пробирке. Чем длительнее данный процесс, тем более выражено снижение уровня глюкозы в результате гликолиза [30]. Точность определения HbA1c в качестве скринингового теста во время беременности изучалась в течение последних трех десятилетий, и результаты оказались противоречивыми [18,17,100, 58, 91, 69, 65].

В австралийском исследовании было показано, что при сравнении ПГТТ и HbA1c для диагностики ГСД использование уровня HbA1c 5,4% в третьем триместре (26 недель) имеет специфичность 95%, чувствительность 27% и отрицательную прогностическую ценность (далее – NPV) 91%. При использовании предельного значения HbA1c 5,1% чувствительность увеличилась до 55% за счет специфичности, которая снизилась до 80%. Положительная связь между HbA1c и ПГТТ является преимуществом, но низкая чувствительность к HbA1c становится препятствием для стандартизации такого теста при беременности [75]. В России HbA1c может быть использован только для диагностики МСД во время беременности, но не используется для диагностики ГСД [3].

1.2. Беременность и MODY

Гипергликемия во время беременности также может быть представлена моногенными формами СД, протекающими как МСД или ГСД [24].

К моногенным формам гипергликемии относят доминантно наследуемые варианты заболевания, обусловленные дефектами одного из генов, регулирующих

функцию бета-клеток, среди которых, прежде всего, выделяют подтипы диабета MODY [78].

Наиболее частыми причинами MODY являются мутации в *HNF1A* и *GCK*. На мутации в этих двух генах приходится 80% случаев (*HNF1A* – 58%; *GCK* – 22%). Мутации в *HNF4A* составляют около 5%, а в *HNF1B* – только 2%. Мутации в других генах являются очень редкими причинами MODY [54]. Распространенность MODY в структуре ГСД изучена недостаточно и по данным Н.А. Зубковой (2019 год) составляет 20% [131].

Ведение беременных с MODY-диабетом значительно отличается от ведения пациенток с иными формами СД [116, 35, 38]. Так, развитие макросомии характерно только для младенцев, не имеющих мутации в гене *GCK*. Они подвергаются влиянию материнской гипергликемии, и их вес в среднем на 700 г превышает среднестатистический вес при рождении [123]. Дети, которые наследуют мутацию, имеют тот же гомеостатический уровень глюкозы, что и их матери, и ощущают более высокий уровень глюкозы как нормальный. Поэтому незначительная гипергликемия в этом случае не оказывает негативного влияния на вес ребенка, а применение инсулина для лечения *GCK*, протекающего под маской ГСД, выделяют как отдельный фактор риска рождения маловесного ребенка [123, 115]. Показано, что масса тела при рождении у дискордантных по мутации глюкокиназы сибсов достоверно различается, причем для новорожденных, имеющих данную мутацию, не характерно развитие макросомии. Это может быть связано с относительно низкими резервными возможностями β-клеток у таких плодов в ответ на гипергликемию у женщины во время беременности.

При диабете беременных, обусловленном мутацией в гене ядерных факторов гепатоцитов *HNF1A* (MODY3), развитие ДФ детерминирует материнская гипергликемия, а не генотип плода. В случае же *HNF4A* (MODY1) значительную макросомию плода и развитие транзиторной или длительной неонатальной гипогликемии опосредует именно его генотип. Материнская гипергликемия в подобной ситуации оказывает потенцирующий эффект: дети с мутациями в гене

HNF4A, рожденные от матерей с аналогичной мутацией, имеют больший вес при рождении, чем дети, унаследовавшие мутацию от отца [98].

«Золотым стандартом» в диагностике моногенных форм является МГИ, так как клинически дифференцировать тип сахарного диабета, манифестирующего во время беременности, достаточно сложно, и зачастую подтипы MODY ошибочно классифицируют как СД1, что влияет на тактику послеродового наблюдения за пациентками [89, 82, 2].

В рутинной практике генетическое обследование плода не проводится, и беременность ведется «вслепую». При проведении биопсии хориона/амниоцинтеза по акушерским показаниям возможно проведение МГИ плода для определения дальнейшей тактики ведения беременности. В дальнейшем неинвазивная пренатальная диагностика с использованием бесклеточной эмбриональной ДНК или эмбриональных клеток в материнской крови будет обладать потенциалом для определения генотипа плода и, следовательно, влиять на ведение MODY во время беременности без сопутствующих рисков, связанных с инвазивным пренатальным тестированием [35].

Поэтому так важно выделять MODY в структуре ГСД. Но на данный момент не существует четких рекомендаций по диагностике MODY во время беременности [56], поэтому дифференциальный диагноз должен быть основан на клинических характеристиках моногенного диабета, так для MODY2 характерна гипергликемия натощак ≥5,5 ммоль/л в первом триместре и ИМТ <25 кг/м^2 [52], HbA1c 5,6-7,6% [117, 34].

Глюкокиназа является ключевым регуляторным ферментом в β-клетках поджелудочной железы и работает как сенсор глюкозы. Прирост глюкозы по результатам ПГТТ у пациенток с MODY2 не превышает 4,6 ммоль/л [51], а HbA1c редко >7,6% [34]. Это обусловлено патогенетическими механизмами утилизации глюкозы при мутации в гене *GCK* [51]. Инсулин вырабатывается при более высоких значениях гликемии, чем у здоровых людей, поэтому сдвигается ответ секреции инсулина на глюкозу [119]. В настоящее время не определены индивидуаль-

ные целевые значения для беременных с MODY2 с учетом генотипа плода и влиянием гипергликемии на формирование макросомии.

Для удобства диагностики и верифицирования данной группы пациентов до проведения МГИ созданы калькуляторы и различные модели логистической регрессии. Наиболее доступен для использования калькулятор для клинической диагностики MODY B. M. Shields [112] (https://www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator) (рисунок 3).

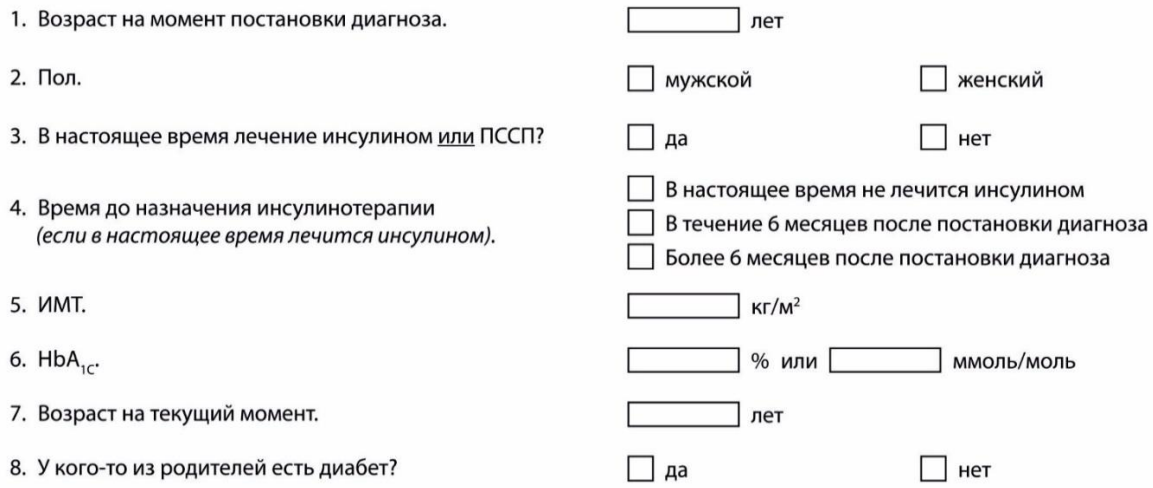


Рисунок 3 - Калькулятор MODY

При использовании калькулятора B. M. Shields следует учитывать, что он адаптирован только для пациентов европейской популяции в возрасте до 35 лет.

Однако нет работ, посвященных использованию данных критериев, их чувствительности и специфичности в небеременной популяции. Таким образом, для диагностики MODY2 у беременных существуют только комбинированные критерии, предложенные в 2014 году A.Chakera: ИМТ <25кг/м и ГВП натощак ≥5,5 ммоль/л (чувствительность – 68%, специфичность – 96%) [33].

Поскольку МГИ является дорогостоящим и не проводится в рутинной практике, необходимы разработка алгоритмов диагностики MODY2 во время беременности и точное определение критериев для направления на МГИ и определения тактики ведения пациентов во время и вне беременности.

1.3. Вариабельность гликемии

Начиная с 60-х гг. прошлого века, было предложено около 30 различных критериев, характеризующих вариабельность гликемии. Для вычисления этих критериев используются данные самоконтроля гликемии, а также результаты непрерывного мониторирования глюкозы (НМГ). Традиционной мерой вариабельности гликемии является стандартное отклонение (standard deviation, SD), характеризующее степень разброса (дисперсии) значений гликемии, и коэффициент вариации (coefficient of variation, CV), показывающий, какой процент от среднего значения гликемии составляет SD. Еще одним часто используемым показателем является средняя амплитуда колебаний гликемии (mean amplitude of glycemic excursions: MAGE). Он обычно используется для анализа данных НМГ, в то время как SD и CV – для анализа результатов самоконтроля [107]. Преимущество перечисленных методов заключается в простоте вычислений и отсутствии специальных требований к частоте и длительности контроля гликемии.

В феврале 2019 г. на Конгрессе по передовым технологиям и лечению диабета (ATTD) были определены и представлены рекомендации по времени в диапазоне (Time in Range –TIR), в том числе и для беременных с СД, использующих НМГ. В опубликованном отчете в качестве нормогликемии предложен диапазон 3,5-7,8 ммоль/л для беременных с СД1, СД 2 типа и ГСД; у беременных с СД2 и ГСД показатели TIR определены выше. Отмечено, что требуется больше исследований для определения клинических целей у беременных с ГСД и СД2 [23]. Диапазон гликемии 3,5-7,8 ммоль/л в качестве нормогликемии был также использован в рандомизированном клиническом исследовании, где у беременных с СД1, СД2 для самоконтроля использовалось НМГ и измерение гликемии стандартным методом. Показано, что НМГ снижает риск макросомии по сравнению со стандартным самоконтролем [55]. По данным исследования «Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT)» увеличение TIR на 5-7% во втором и третьем триместрах снижает риск рождения крупного ребенка, дистонии плеча, неонатальной гипогликемии и перевода детей в реанимацию [55].

В свою очередь у пациенток, гипергликемия которых обусловлена MODY2, не определены цели по TIR, как вне беременности, так и во время нее.

Таким образом, данные мировой литературы свидетельствуют, что нет согласованности по диагностики и ведению различных типов СД, что в основном касается беременных с MODY.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Структура обследованных пациенток

На первом этапе было обследовано 240 женщин с впервые выявленной во время беременности гипергликемией. По данным МГИ, выявлено 64 мутации, из них патогенных – 32 (50%), вероятно патогенных – 16 (25%), неопределенного значения – 16 (25%). Всего 41 мутация (17%) была в гене *GCK* (в исследование вошли 25 женщин), 23 мутации (10%) в генах-кандидатах *HNF4A, HNF1A, PDX1, HNF1B, NEUROD1, KLF11, PAX4, INS, ABCC8, INSR, WFS1, HNF4A, HNF1A, PDX1, HNF1B, NEUROD1, KLF11, PAX4, INS, ABCC8, INSR, WFS1*.

Из беременных, которым было проведено МГИ, в исследование вошло всего 82 беременные (из них 25 беременных с мутацией в гене *GCK* и остальные 57 без мутации) и их 82 ребенка. В III (контрольную) группу вошли 30 беременных с ранним ГСД, которые были направлены в МОНИИАГ в третьем триместре для наблюдения или на родоразрешение. В данной группе МГИ не проводилось.

Проведение МГИ и протокол УЗИ плода одобрены локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ (протокол №89 от 30.06.2016, протокол №88 от 16.06.2016, протокол №5 от 17.06.2020). Информированное согласие было получено от всех пациенток, в том числе и на обследование их детей. Обследование беременных и родоразрешение проводились на базе ГБУЗ МО МОНИИАГ с 2016 по 2020 гг. В исследование были включены 112 беременных с впервые выявленной гипергликемией и их 112 детей, возраст беременных – 32 [29; 35][1] года (лет).

В зависимости от срока беременности на момент выявления гипергликемии беременные были разделены на 2 группы. Они делились на группы ретроспективно, так как результаты МГИ были получены после родов или в конце 3-го триместра. Все беременные наблюдались с диагнозом ГСД.

В группу I вошли 60 беременных (73%) с ГСД, диагностированным на сроке до 24 недели – ранний ГСД.

[1] Данные в скобках представлены как медиана и интерквартильный размах (Me [25%; 75%]).

В группу II вошли 22 беременные (27%) с ГСД, диагностированным на сроке 24-32 недели – поздний ГСД.

По результатам МГИ пациентки в группе I были разделены на:

IA подгруппа – 35 беременных с ранним ГСД;

IB подгруппа – 25 беременных с мутацией в гене *GCK* (MODY2).

В группе II беременных с мутацией в гене *GCK* (MODY2) выявлено не было. Сюда целенаправленно не вошли беременные с другими мутациями, потому что нет данных о влиянии этих мутаций на течение беременности.

После рождения всем детям из подгруппы IB была проведена верификация MODY2 по Сэнгеру. По результатам были выявлены 14 детей с мутацией (*GCK*+/+, мать имеет мутацию, ребенок унаследовал аналогичную мутацию от нее) и 11 детей без мутации (*GCK*+/-, мать имеет мутацию в гене *GCK*, ребенок не унаследовал аналогичную мутацию).

В III (контрольную) группу вошли 30 беременных с ранним ГСД. В данной группе МГИ не проводилось.

Дизайн исследования схематично представлен на рисунке 4.

Критерии включения:

- беременные старше 18 лет;
- одноплодная беременность.

Критерии исключения:

- многоплодная беременность;
- СД до беременности;
- МСД.

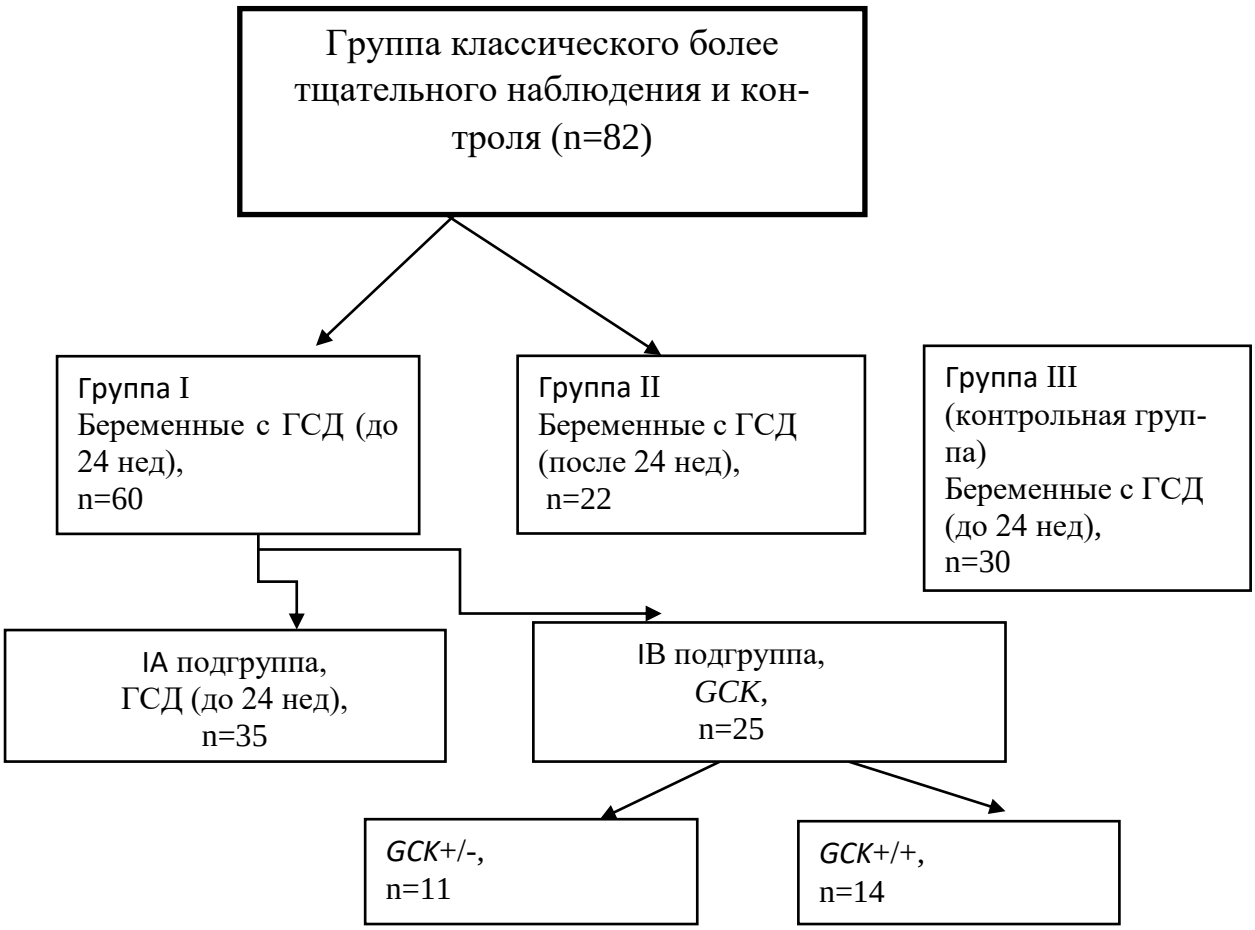


Рисунок 4 - Дизайн исследования

По данным таблицы 1 видно, что пациентки из группы I и II были сопоставимы по возрасту и ИМТ.

Таблица 1 - Соотношение пациенток по возрасту и ИМТ

Показатели	I группа (n=60)	II группа (n=22)	Значение p
Возраст, лет	32 [29;35]	33,5 [28; 36]	0,801
ИМТ, кг/м^2	23,5 [20,6; 29]	25,4 [21; 29]	0,493

Возраст беременных из контрольной группы составил 35 [33;38] лет, ИМТ – 31 [25;36] кг/м^2 и был сопоставим с возрастом 33 [31;36] лет и ИМТ 27,4 [23,1;32] кг/м^2 беременных из группы I (без мутации), p>0,05.

Данные анамнеза показали, что среди сопутствующих эндокринных заболеваний, как видно из таблицы 2, ведущее место занимало ожирение: в группе I – 21,7%, в группе II – 22,7%.

Второе место по распространенности составила патология щитовидной железы (первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ), субклинический гипотиреоз, послеоперационный гипотиреоз, многоузловой зоб, носительство антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО)) – всего 13 беременных в группах I и II. Третье место заняли различные заболевания желудочно-кишечного тракта. Хроническая артериальная гипертензия была зафиксирована до беременности у 5 женщин (8,3%), СПЯ наблюдался только у 3 беременных (5%) из I группы.

Таблица 2 - Хронические заболевания у беременных с впервые выявленной гипергликемией

Хронические заболевания	I группа (n=60)	II группа (n=22)
Варикозная болезнь нижних конечностей, n (%)	1 (1,7%)	3 (13,6%)
Хроническая артериальная гипертензия, n (%)	5 (8,3%)	1(4,5%)
Эпилепсия, n (%)	1 (1,7%)	0
Субклинический гипотиреоз, n (%)	6 (10%)	0
Первичный гипотиреоз, на фоне АИТ, n (%)	3 (5%)	0
Первичный (послеоперационный) гипотиреоз. Тиреоидэктомия по поводу папиллярного рака щитовидной железы, n (%)	1 (1,7%)	0
Носительство АТ к ТПО, n (%)	0	2 (9,1%)
Узловой эутиреоидный зоб, n (%)	1 (1,7%)	0
Ожирение, n (%)	13 (21,7%)	5 (22,7%)
Рецидивирующая крапивница, n (%)	1 (1,7%)	0
Дисплазия тазобедренных суставов, n (%)	1 (1,7%)	0
Бронхиальная астма, n (%)	1 (1,7%)	0
Миопия, n (%)	3 (5%)	2 (9,1%)
Хронический пиелонефрит, n (%)	0	1 (4,5%)

Продолжение таблицы 2

Желчекаменная болезнь, n (%)	0	1 (4,5%)
Болезнь Жильбера n (%)	2 (3,3%)	1 (4,5%)
Перегиб желчного пузыря, n (%)	0	1 (4,5%)
Хронический гастрит, n (%)	1 (1,7%)	0
Дискинезия желчевыводящих путей, n (%)	1 (1,7%)	0
Хронический гепатит С, n (%)	1 (1,7%)	0
Остеохондроз, n (%)	1 (1,7%)	2 (9,1%)
Синдром поликистозных яичников (СПЯ), n (%)	3 (5%)	0

Отягощенная наследственность по диабету оценивалась у родственников 1-й линии. В ходе работы нами не были обследованы родственники на наличие нарушений углеводного обмена, и данные фиксировались со слов пациенток. В группе I 36 (60%), в группе II 8 (36%) беременных имели отягощенную наследственность по СД.

Беременные из группы ранней гипергликемии имели отягощенный акушерский анамнез, представленный в таблице 3.

Таблица 3 – Акушерский анамнез

Данные акушерского анамнезе	I группа (n=60)	II группа (n=22)
Невынашивание в анамнезе, n (%)	2 (1,7%)	0
Перинатальные потери в анамнезе, n (%)	2 (3%)	0
Тромбофилия, антифосфолипидный синдром, n (%)	6 (10%)	2 (9,1%)
Отслойка нормально расположенной плаценты, n (%)	1 (1,7%)	0
Преэклампсия, n (%)	2 (3%)	0

Как видно из таблицы 4, у беременных из группы I гипергликемия была диагностирована достоверно раньше. Инсулинотерапия у большинства беременных I группы была начата в первом и начале второго триместра, тогда как у беремен-

ных из группы II – в третьем триместре. Беременных на диете было статистически больше в группе II (p=0,005).

Таблица 4 - Соотношение беременных в зависимости от получаемой терапии, сроков верификации гипергликемии и инициации инсулинотерапии

Показатели	I группа (n=60)	II группа (n=22)	Значение p
Срок верификации гипергликемии, недель	8 [6;10,5]	25 [25;27,8]	<0,001
Диета, n (%)	8 (14%)	10 (45%)	0,005
Инсулинотерапия, n (%)	52 (86%)	12 (55%)	0,005
Срок инициации инсулинотерапии, недель	16 [7,5;25]	30,5 [29;33,5]	<0,001

Оценка распространенности мутации у пациенток с впервые выявленной гипергликемией (n=240), была проведена в рамках гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10408) и составила 20% для гена *GCK* и 11% для других генов.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-анамнестические методы

Клинико-анамнестические методы включали в себя тщательный сбор анамнеза: антропометрические параметры, данные акушерского, семейного анамнеза и сопутствующих заболеваний, оценку факторов риска, вид лечения (монотерапия диетой или инсулинотерапия), срок и метод родоразрешения, данные о перинатальном исходе. После подтверждения диагноза пациентка обучалась навыкам самоконтроля гликемии с помощью портативного глюкометра, калиброванного по венозной плазме. Данные гликемии регистрировали в дневниках, где также подробно велся пищевой дневник с указанием хлебных единиц (где 1 хлебная единица=1порция углеводов=10-12 граммов углеводов). При отсутствии компенсации на фоне диеты и признаках ДФ по данным УЗИ инициировалась ин-

сулинотерапия после индивидуального обучения. Дозы инсулина также записывались в дневнике.

В качестве антропометрических показателей у беременных женщин определялся рост, прегестационный вес, а также фиксировались прибавки веса в течение всего периода гестации. Классификация прегестационного ожирения у пациенток с ГСД проводилась по критериям ВОЗ (2004 г.) на основании расчета ИМТ по формуле: m/h^2, где m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах, и измеряется он в $кг/м^2$.

Оценка состояния новорожденных проводилась в отделении неонатологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. Оценивались следующие показатели: пол, масса тела, рост, оценка по шкале Апгар, признаки ДФ. Диагноз ДФ устанавливался на основании увеличения массы тела при рождении выше 90П в сочетании с признаками диспропорционального развития (увеличение размеров паренхиматозных органов, короткая шея и относительно короткие конечности, маленькая голова, широкий плечевой пояс, толстая шейная складка), утолщения и отека подкожно-жирового слоя, признаков неонатальной гипогликемии [3].

Диагностика и классификация преэклампсии проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями от 2016 г. «Гипертензивные расстройства время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» [1].

Оценка весовых показателей детей проводилась с использованием программы Intergrowth-21st с учетом срока гестации [124]. Согласно рекомендациям национального руководства «Неонатология», беременность считалась доношенной на сроке 37-42 недели. Увеличение веса новорожденного >90П считалось макросомией (или «LGA»). Малый для гестационного срока (или «SGA») устанавливался при снижении массы тела и роста при рождении ниже 10П для гестационного возраста [11]. Первое определение уровня глюкозы в крови у новорожденного производили через 30-40 минут после рождения, затем через 2 часа после рождения, далее при необходимости в течение двух суток. Также фиксировался перевод детей в другие учреждения или выписка домой.

2.2.2. Диагностика гипергликемии у беременных

Диагноз ГСД устанавливался на основании критериев диагностики ВОЗ/IDF и национального консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» от 2012 г. [130, 3].

Всем беременным с установленным диагнозом ГСД проводилось МГИ. При установлении диагноза МСД уточнялся тип, и определялись специфические АТ (далее – антитела): GAD (glutamic acid decarboxylase antibodies), IA-2 (cytoplasmic islet cell antibody 512), ICA (islet cell antibodies). При сомнительном результате или пограничном титре аутоантител беременные отправлялись для экспертной оценки в ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России к кандидату биологических наук Тимофееву Алексею Валентиновичу.

Для оценки вариабельности гликемии использовался коэффициент вариабельности гликемии (CV), который рассчитывался по формуле: s/x*100, где s – стандартное отклонение, x – средняя гликемия [107].

2.2.3. Лабораторно-инструментальные методы

1) Глюкоза венозной плазмы крови. Определялась методом измерения силы тока через ферментативный сенсор на приборе Super GL, (Dr.Muller Geratebau GmbH), Германия.

2) Гликированный гемоглобин (A1c), гемоглобин A2 и F. Определяли методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе D-10 Hemoglobin Testing Sistem, Bio-Rad Laboratories, USA. Стандартизован в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT.

3)Ультразвуковое допплерометрическое исследование. Проводилось на сроках 11-13, 18-22, 27-30, 34, 37-40 недель беременности при помощи аппарата MedisonV-20 компании Samsung. При УЗИ плода оценивалась стандартная фетометрия: окружность головки (ОГ), диаметр грудной клетки (ДГ), бипариетальный размер головки плода (БПР), окружность живота (ОЖ), длина бедренной кости (ДБ), предполагаемая масса плода (ПМП), коэффициенты пропорциональ-

ности тела плода (ОГ/ОЖ, ДБ/ОЖ). Показатели рассчитывались в автоматическом режиме УЗ-аппаратом. Ультразвуковая фетометрия проводилась по нормативным таблицам Intergrowth-21st с учетом срока гестации. Также проводилась оценка макросомии плода (ДЖ плода >75П) и/или признаки ДФ, гепато-спленомегалия, кардиомегалия/кардиопатия, двуконтурность головки плода, отек и утолщение подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), утолщение шейной складки.

2.2.4. Молекулярно-генетический анализ

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (заведующий отделением – доктор медицинских наук Тюльпаков А.Н.). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферический крови стандартным методом (Pure Link, Genomic DNA Mini Kit, Life Technologies, США). Анализ выполнен методом высокопроизводительного параллельного секвенирования. Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий эндокринологического научного центра панель праймеров для мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования с применением технологии Ion Ampliseq Custom DNA Panel (Life Technologies, США). Авторская панель «сахарный диабет» включала 28 генов: *HNF4A, GCK, HNF1A, PDX1, HNF1B, NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, ABCC8, KCNJ11, AKT2, EIF2AK3, FOXP3, GCG, GCGR, GLIS3, GLUD1, INSR, PPARG, PTF1A, RFX6, SCHAD, SLC16A1, WFS1, ZFP57* (488 ампликонов). Подготовка библиотек и эмульсионная ПЦР проводились в соответствии с рекомендациями производителя. Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM (Ion Torrent, Life Technologies, США). Биоинформатическая обработка результатов секвенирования проводилась с помощью программного модуля Torrent Suite 4.2.1 (Ion Torrent, Life Technologies, США) и пакета программ Annovar (версия 2014Nov12) (http://www.openbioinformatics.org/annovar). После анализа полученных данных мутации подтверждались на секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 (Life Technologies, США). В качестве референсных последовательностей генов исполь-

зовались ссылки Genbank (http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank). Не описанные ранее несинонимичные мутации считались «возможно патогенными» при частоте минорного аллеля менее 0,1%, и оценка их «патогенности» проводилась по программе Annovar. Обозначение мутаций проводилось в соответствии с рекомендациями J. den Dunnen и S. Antonarakis [45].

2.2.5. Иммуноферментный метод

Антитела к бета-клеткам поджелудочной железы (IgG-аутоантитела к клеткам островков Лангерганса), AT-GAD, аутоантитела к протеин-тирозин-фосфатазе IA2 выполнялись методом ИФА, фотометр Multiskan FC Thermo Fisher Scientific.

2.2.6. Оценка факторов риска ранней гипергликемии и предикторов MODY2 у беременных

В настоящий момент выделяют факторы риска гипергликемии во время беременности. К ним относятся классические факторы риска, ассоциированные с СД2 [20, 33]. Определялись следующие факторы риска:

- Возраст беременной >30 лет;
- Прегестационный ИМТ ≥30 кг/м^2;
- Хроническая артериальная гипертензия;
- СПЯ;
- СД у родственников первой линии;
- ГСД в анамнезе;
- НГН, НГТ в анамнезе;
- Роды >4000 г в анамнезе;
- ГВП натощак ≥5,5 ммоль/л, (данный фактор оценивался как предиктор MODY2).

Также оценивались предикторы MODY2 у пациентов с впервые выявленной гипергликемией. Оценка Positive Predictive Value MODY («положительное пред-

сказательное значение», PPV) проводилась с помощью калькулятора MODY Probability Calculator на сайте https://www.diabetesgenes.org/. Критерии, предложенные калькулятором: возраст на момент постановки диагноза, пол, лечение инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами, время до назначения инсулинотерапии (для тех, кто получает инсулин в настоящее время), ИМТ, HbA1c, возраст на текущий момент, наследственность. Возрастное ограничение >35 лет (ограничения калькулятора).

Проводилась оценка критериев Chakera A.J (2014 год): ИМТ <25 кг/м^2 и ГВП натощак ≥5,5 ммоль/л в комбинации с отягощенной наследственностью [33].

2.3. Статистическая обработка данных исследования

Статистический анализ проводили в программах IBM SPSS Statistics v25 (IBM, USA) и Microsoft Excel 2019 (Microsoft, USA). Для количественных переменных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения (M±SD), медианы и квартили (Me [LQ; UQ]). Для качественных переменных – относительные (%) и абсолютные (n) частоты. Сравнение количественных переменных в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна-Уитни, сравнение качественных переменных – с помощью критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера (в случае значений ожидаемых частот меньше 5). Анализ взаимосвязи между количественными переменными проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень статистической значимости был принят равным 0,05. Анализ чувствительности (Sens.) и специфичности (Spec.) количественных параметров, определение пороговых значений проводили с помощью ROC-анализа. Расчет прогностической ценности положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов в зависимости от распространенности (Prev.) проводили по формулам [14]:

$PPV = Sens. \times Prev. / Sens. \times Prev. + (1 - Spec.) \times (1 - Prev.)$;

$NPV = Spec. \times (1 - Prev.) / Spec. \times (1 - Prev.) + (1 - Sens.) \times Prev.$

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ

3.1. Факторы риска ранней гипергликемии во время беременности

Согласно современным рекомендациям, диагностика ГСД проводится у всех беременных вне зависимости от факторов риска. Однако выделяют следующие предикторы ранней гипергликемии во время беременности [20]:

Данные анамнеза:

- Вес матери при рождении выше 4,1 кг или менее 2,7 кг;
- Наличие родственников первой степени родства по СД;
- Принадлежность к популяции с высоким риском СД2 типа.

Хронические заболевания (состояния), ассоциированные с ранней гипергликемией во время беременности:

- Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м^2), низкая физическая активность;
- Инсулинорезистентность (например, СПЯ, acanthosis nigricans);
- Предиабет (HbA1c ≥ 5,7%, НТГ, НГН);
- Кардиоваскулярные заболевания;
- Хроническая артериальная гипертензия (≥140/90 мм рт.ст или антигипертензивная терапия), уровень липопротеидов высокой плотности 250 мг/дл (2,82 ммоль/л).

Отягощённый акушерский анамнез:

- Роды крупным плодом в анамнезе;
- Предшествующие необъяснимые перинатальные потери, рождение детей с пороками развития;
- преждевременные роды, преэклампсия в анамнезе.

Факторы, осложняющие течение беременности:

- Патологические прибавки массы тела между беременностями или в

ранние сроки беременности;

- Глюкозурия на первом визите;
- Лечение глюкокортикоидами в данную беременность;
- Артериальная гипертензия, индуцированная беременностью, в данную беременность;
- ГСД в анамнезе.

В данной работе была проведена оценка некоторых факторов риска в группах раннего и позднего ГСД, а также у беременных с гипергликемией, обусловленной MODY2. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Факторы риска гипергликемии во время беременности

Факторы риска	I группа (n=60)		II группа (n=22)
	IA (n=35)	IB (n=25)	
Возраст беременной >30 лет, n (%)	28 (80%)	9 (36%)**	12 (55%)
Прегестационный ИМТ ≥30 кг/м^2, n (%)	12 (34%)	1 (4%)**	5 (23%)
Отягощенная наследственность по СД (1 линия), n (%)	16 (46%)	20 (80%)**	8 (36%)
Хроническая артериальная гипертензия, n (%)	5 (14%)	0	1 (4%)
СПЯ, n (%)	3(9%)	0	0
Роды крупным плодом в анамнезе (≥4 кг), n (%)	7 (20%)	4 (16%)	4 (18%)
ГСД в анамнезе, n (%)	8 (23%)	3 (12%)	0*
НГТ, НТГ, n (%)	2 (6%)	12 (48%)**	0*
ГВП натощак ≥5,5 ммоль/л, n (%)	22 (63%)	23 (92%)**	9 (41%)*

* – статистически значимые различия (p<0,05) между группами I и II;
** – статистически значимые различия (p<0,05) между подгруппами IA и IB

Возраст беременных из группы I составил 32 [29; 35] года, при этом в возрасте >30 лет было 37 беременных (62%), возраст беременных из группы II – 33,5 [28; 36] года и >30 лет – 12 беременных (55%), статистическая разница не

получена (p=0,8). В подгруппе IB беременные были статистически моложе – 29 [26; 34] лет, чем в подгруппе IA: возраст – 33 [31; 36] года (p=0,005). В подгруппе IA (ранний ГСД) было статистически значимо больше пациенток старше 30 лет, чем в подгруппе IB (MODY2) (80% против 36%), (p= 0,001).

Ранний ГСД диагностировался в 79% в возрастной категории от 30 до 39 лет, тогда как гипергликемия, обусловленная MODY2, наоборот, диагностировалась во всех возрастных группах примерно одинаково. В группе >40 лет гипергликемия встречалась одинаково редко (рисунок 5). Это обусловлено относительно меньшим количеством пациенток, вступающих в беременность после 40 лет вследствие снижения овариального резерва.

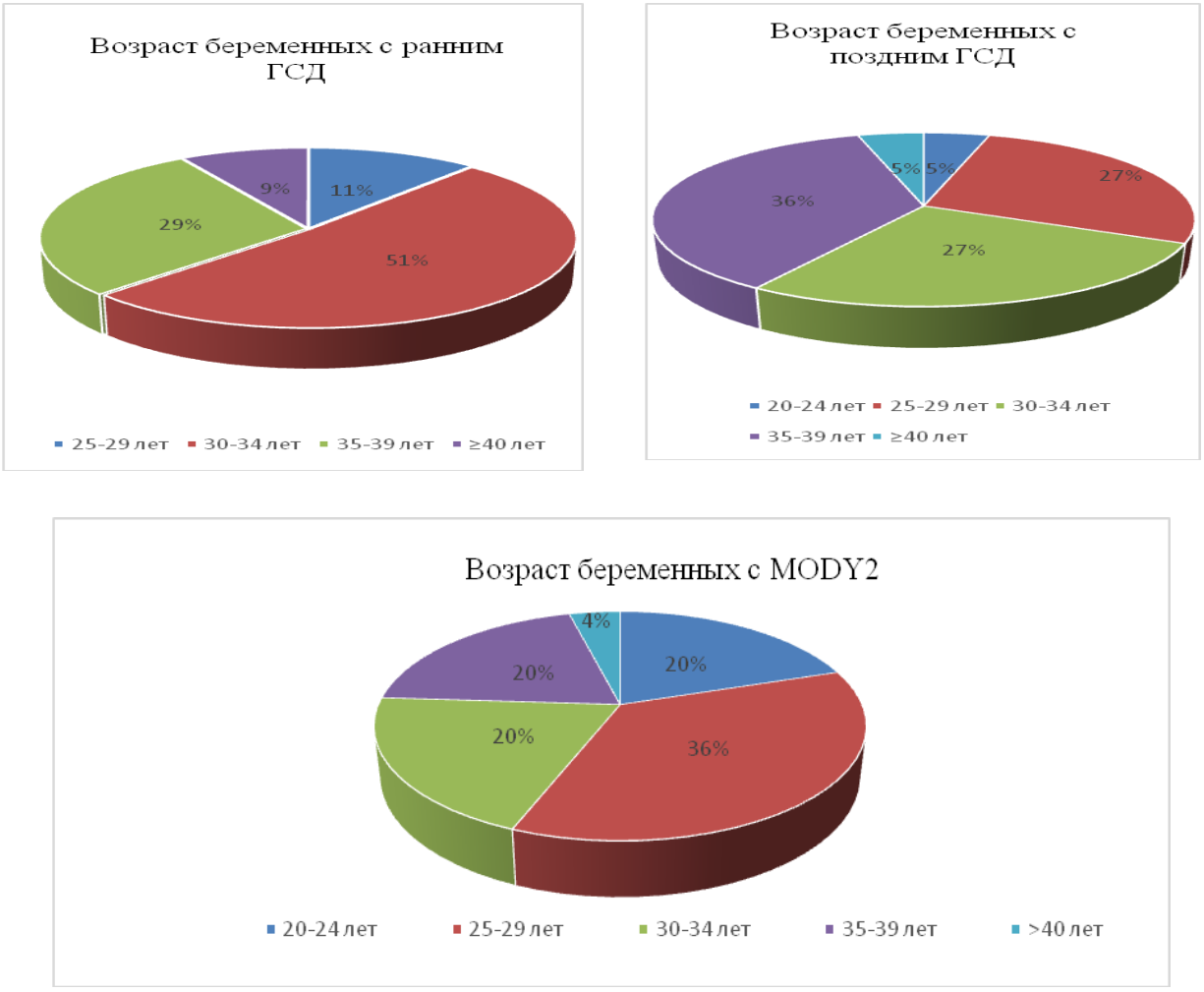


Рисунок 5 - Возраст беременных с впервые выявленной гипергликемией

ИМТ в группе I составил 23,5 [20,6; 29] кг/м^2, в группе II – 25,4 [21; 29] кг/м^2 и статистически не различался (p=0,493). Из них ИМТ >30 кг/м^2 имели 12 (20%) беременных в группе I, а в группе II – 5 (23%), p=0,79. ИМТ в подгруппе раннего ГСД – 27,4 [22,7; 32,2] кг/м^2, в подгруппе MODY2 – 20,5 [19,5; 22,8] кг/м^2 p <0,001, из них ИМТ >30 кг/м^2 имели 12 (34%) беременных в подгруппе раннего ГСД и 1 беременная (4%) в подгруппе MODY2, p<0,001. Всего 1 беременная (4%) из подгруппы IB имела ожирение (ИМТ =30 кг/м^2) и 1 (4%) – избыточный вес (ИМТ = 29 кг/м^2). Остальные пациентки имели нормальный ИМТ – 92% (<25 кг/м^2), что является важным диагностическим критерием (рисунок 6), однако не исключает MODY2 у пациенток с избыточным весом и ожирением.

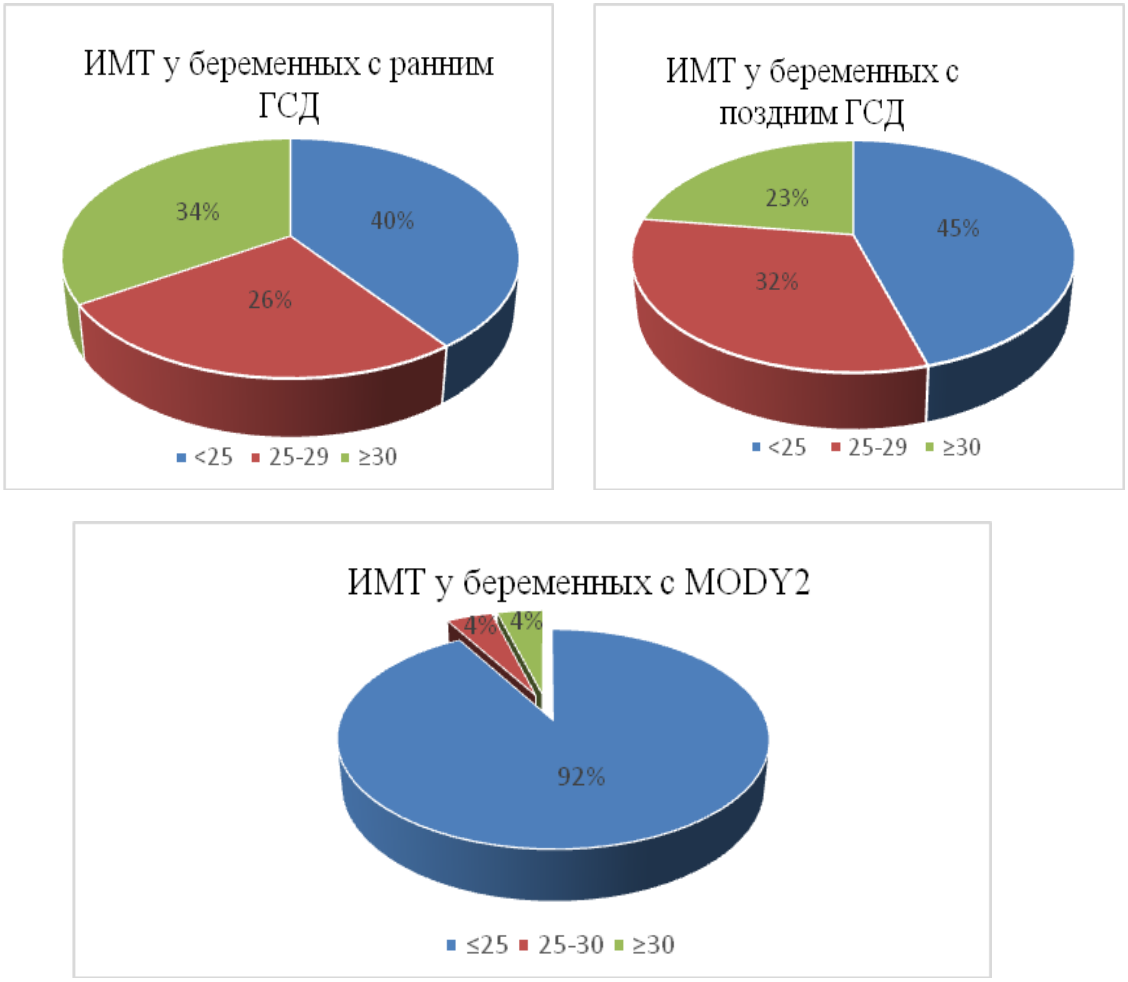


Рисунок 6 - ИМТ беременных с впервые выявленной гипергликемией

Наследственность по СД (1 линия) была отягощена в группе I у 36 беременных (60%), в группе II – у 8 беременных (36%) и статистически не различалась (p=0,06). В подгруппе IB (MODY2) беременные имели отягощенную наследственность: 20 беременных (80%), в подгруппе IA – 16 (46%), (p=0,008). Беременные с MODY2 чаще статистически имели отягощенную наследственность, так как заболевание носит аутосомно-доминантный тип наследования [34].

В группе I беременность была отягощена хронической артериальной гипертензией у 5 (8%) беременных, в группе II – только у 1 (4%), встречалась в возрастной группе (35-38 лет). У беременных с MODY2 артериальной гипертензии не было. СПЯ встречался только у 3 беременных (9%) из группы IA. Частота встречаемости хронической артериальной гипертензии и СПЯ статистически не различались в группах и подгруппах (p>0,05).

Роды крупным плодом в анамнезе были у 11 женщин (18%) из группы I, у 4 женщин (18%) – из группы II, в подгруппе IA – у 7 (20%), в подгруппе IB – у 4 (16%) и статистически не различались (p>0,05). У пациенток с MODY2 рождение крупного плода обусловлено отсутствием у него мутации.

ГСД в анамнезе и прегестационные нарушения углеводного обмена встречались только в группе I (p=0,03) при сравнении с группой II и статистически различались. Прегестационные нарушения углеводного обмена статистически чаще встречались у пациенток с MODY2 – 12 случаев (48%) по сравнению с ранним ГСД – 2 пациентки (6%) (p=0,01). Таким образом, ГСД в анамнезе и прегестационное нарушение углеводного обмена статистически чаще встречалось у пациенток с ранним ГСД и MODY2. ГВП натощак ≥5,5 ммоль/л статистически чаще встречалась в подгруппе IB (MODY2) – 23случая (92%), статистически различалась между группами I и II и между подгруппами (p<0,05).

3.2. Особенности диагностики впервые выявленной гипергликемии у обследованных беременных

В группе I ГВП на момент постановки диагноза составила 5,7 [5,5;6,4] ммоль/л; срок беременности, на котором была выявлена гипергликемия, – 8 [6; 10,5] недель. В подгруппе IB статистически раньше диагностировали гипергликемию: в 7 [6; 8] недель беременности, а в подгруппе IA (с ранним ГСД) – в 10 [7; 12] недель ($p<0,05$). При этом, гликемия на момент постановки диагноза была статистически выше в подгруппе IB (MODY2) – 6,6 [6,2; 7] ммоль/л по сравнению с подгруппой IA – 5,5 [5,3;5,7] ммоль/л ($p<0,05$). У 7 беременных с гипергликемией, обусловленной MODY2 (подгруппа IB), ГВП была выше – ≥7,0 ммоль/л и составила 7-7,5 ммоль/л, HbA1c также был статистически выше у пациенток в подгруппе IB – 5,6% [5,4;5,86%] по сравнению с подгруппой IA – 5,4% [5,1; 5,7%] ($p=0,028$). У 4 беременных из подгруппы IB HbA1c ≥6,5% (6,5-6,7%).

Не было выявлено ни одного сочетания HbA1c ≥6,5% и ГВП ≥7,0 ммоль/л, которое бы соответствовало критериям МСД, поэтому установлен диагноз ГСД с последующей реклассификацией после получения данных МГИ.

Таблица 6 - ГВП натощак, ПГТТ, HbA1c и срок верификации гипергликемии у беременных

Показатели	I группа (n=60)		II группа (n=22)
	IA (n=35)	IB (n=25)	
Срок верификации гипергликемии, недель	10 [7; 12]	7 [6; 8]**	25 [25; 27,8]*
ГВП на момент постановки диагноза, ммоль/л	5,5 [5,3;5,7]	6,6 [6,2; 7]**	ПГТТ 0' – 5,3 [4,9;5,6] 60' – 9,6 [8,8;10,4] 120' – 7,9 [6,9;9]
HbA1c, %	5,4 [5,1; 5,7]	5,6[5,4;5,86]**	5,2 [5,05; 5,6]

* – статистически значимые различия ($p<0,05$) между группами I и II;

** – статистически значимые различия ($p<0,05$) между подгруппами IA и IB.

Срок верификации гипергликемии в группе II составил 25 [25; 27,8] недель, диагноз устанавливался на основании ПГТТ, гликемия на 0' ПГТТ составила 5,3 [4,9;5,6] ммоль/л, на 60' – 9,6 [8,8;10,4] ммоль/л, на 120' – 7,9 [6,9;9] ммоль/л. Количественное распределение беременных по точкам ПГТТ представлено на рисунке 7.

Следует отметить, что подавляющее большинство беременных с ГСД было выявлено по уровню ГВП натощак (64%), что подтверждает низкую вариабельность гликемии в течение беременности.

Рисунок 7 - ПГТТ (0'-60'-120')

На сроке 24-25 недель диагноз ГСД был установлен у 13 беременных (16%), на сроке 26-27 недель – у 3 (4%), на сроке 28-29 недель – у 2 (2%), на сроке 30-31 неделя – у 4 беременных (5%).

У 14 беременных (64%) поздний ГСД был диагностирован на 0' ПГТТ, из них 8 беременным (57%) была назначена инсулинотерапия. 6 беременных (43%) на фоне коррекции питания имели целевые значения гликемии при самоконтроле и инсулинотерапию не получали. У 5 беременных (23%) ГСД диагностировали на 60' ПГТТ, из них 3 беременные (60%) были переведены на инсулинотерапию. И еще у 2 беременных (9%) ГСД диагностирован на 120' ПГТТ, из них только 1 получала инсулинотерапию. В данную группу также вошла 1 беременная, где по результатам ПГТТ гликемия была в целевом диапазоне, но на сроке 30 недель ГВП натощак составила 5,2 ммоль/л, беременная была компенсирована на диете. Всего 10 беременных (45%) из группы II получали в качестве лечения только диету и

физические нагрузки. На инсулинотерапию были переведены 12 беременных (55%). HbA1c в группе I – 5,4% [5,2; 5,8%], в группе II – 5,2% [5,05; 5,6%] (p=0,105) и статистически не различался.

3.3. Лечение беременных с впервые выявленной гипергликемией

На первом этапе после выявления гипергликемии назначалась сбалансированная диета. Данное питание было с исключением быстроусвояемых углеводов и ограничением жиров. Рекомендовалось потреблять в сутки 175 г углеводов, для контроля над адекватностью обеспечения матери и плода назначался контроль кетоновых тел в моче (в общем анализе мочи или самостоятельно тест-полосками) 2-3 раза в неделю в утренней порции мочи. При появлении кетонурии рекомендовалось увеличить количество разрешенных углеводов, особенно в вечерние часы. Разрешенные углеводы распределялись на 3 основных приема пищи и 2-3 перекуса в день. Рекомендованное количество жиров составляло в рационе не более 35% суточной калорийности, белков – 60-70 г/сутки, клетчатки – 28 г/сутки. Давались рекомендации по физической активности: не менее 150 минут в неделю, некоторые пациентки занимались скандинавской ходьбой и посещали бассейн. При угрозе прерывания беременности по согласованию с акушером-гинекологом физические нагрузки ограничивались.

Все беременные были обучены навыкам самоконтроля при помощи портативного глюкометра, калиброванного по венозной плазме. Велись дневники, где фиксировались все приемы пищи, уровень гликемии, время и длительность физической нагрузки.

Цели гликемического контроля были следующие: глюкоза плазмы натощак/перед едой/на ночь/ночью <5,1 ммоль/л; глюкоза плазмы через 1 час после еды <7,0 ммоль/л [3].

При отсутствии компенсации углеводного обмена у беременных на фоне диеты и физической активности следующим этапом было назначение инсулинотерапии для снижения уровня гликемии и улучшения перинатальных исходов [43].

Независимо от гликемии дополнительными факторами назначения инсулинотерапии являлись макросомия плода по данным УЗИ (ДЖ плода >75П) и/или признаки ДФ, гепато-спленомегалия, кардиомегалия/кардиопатия, двухконтурность головки плода, отек и утолщение ПЖК, утолщение шейной складки [3].

Перед назначением инсулинотерапии беременные были обучены всем навыкам самоконтроля. В дневниках дополнительно фиксировались дозы инсулина. Для инсулинотерапии использовался инсулин растворимый человеческий генно-инженерный короткого действия и средней продолжительности действия, а также разрешенные инсулины у беременных ультракороткого действия – «Лизпро», «Аспарт», и длительного действия – «Гларгин» (100 Ед/мл), «Детемир». Использовались различные схемы инсулинотерапии: только короткого действия (ультракороткий) инсулин или короткого действия (ультракороткий) в сочетании с одной или двумя инъекциями инсулина длинного (продленного) действия.

В группе I 8 беременных (14%) были на диете, 52 беременные (86%) получали инсулинотерапию. В группе II 10 беременных (45%) были на диете, 12 беременным (55%) была назначена инсулинотерапия. Срок инициации инсулинотерапии в группе I – 16 [7,5; 25] недель, в группе II – 30,5 [29; 33,5] недель ($p<0,001$). Дозы инсулина были статистически больше в группе I – 0,59 [0,405; 0,785] ед/кг/сут, чем в группе II – 0,1 [0; 0,4] ед/кг/сут ($p<0,001$) (таблица 7).

Таблица 7 - Сроки инициации инсулинотерапии и дозы инсулина у пациенток с впервые выявленной гипергликемией

Показатели	I группа (n=60)	II группа (n=22)
Срок инициации инсулинотерапии, недель	16 [7,5; 25]	30,5 [29; 33,5]*
Дозы инсулина ед/кг/сут в 3-м триместре	0,59 [0,405; 0,785]	0,3 [0,1; 0,5]*

* – статистически значимые различия ($p<0,05$) между группами I и II

Инсулинотерапия у беременных с MODY2 была инициирована достоверно с более ранних сроков – 8 [5; 20] недель при сравнении с подгруппой раннего ГСД – 20 [12; 28] недель ($p=0,004$). Дозы инсулина также были статистически больше у

беременных, гипергликемия которых обусловлена мутацией в гене *GCK:* они были выше – 0,72 [0,57; 1,07] ед/кг/сут, чем у беременных с ранним ГСД – 0,42 [0,24; 0,63] ед/кг/сут (p=0,001). Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Сроки инициации инсулинотерапии и дозы инсулина у пациенток с ранним ГСД и MODY2

Показатели	I группа (n=60)	
	IA (n=35)	IB (n=25)
Срок инициации инсулинотерапии, недель	20 [12; 28]	8 [5; 20]*
Дозы инсулина ед/кг/сут в 3-м триместре	0,42 [0,24; 0,63]	0,72 [0,57; 1,07]*

* – статистически значимые различия (p<0,05) между группами I и II

Таким образом, в группе, где гипергликемия была выявлена на ранних сроках, инсулинотерапия была начата раньше, и дозы была статистически больше (p<0,05), чем у пациенток с ГСД, диагностированным после 24 недели. В группе, где ГСД диагностировался до 24 недель, диета и инсулинотерапия инициированы были раньше.

Как видно из таблицы 9, беременные из подгруппы IA на диете статистически не отличались от пациенток из подгруппы IA на инсулинотерапии по возрасту, ИМТ, ГВП, сроку верификации гипергликемии и отягощенной наследственности (p>0,05).

Таблица 9 - Ранний ГСД в зависимости от получаемого лечения (диета и инсулин)

Показатели	Подгруппа IA (на диете) n=8	Подгруппа IA (на инсулинотерапии) n=27	Значение p
Возраст, лет	31,5 [30;33]	33 [32;36]	0,082
ИМТ, кг/м2	25,3 [22,4;27,4]	29 [23,8;36]	0,116

Продолжение таблицы 9

Наследственность (1 линия), n (%)	4 (50%)	12 (44%)	0,8
ГВП, ммоль/л	5,4 [5,3;5,6]	5,6 [5,4;5,7]	0,14
HbA1c, %	5,6 [5,3;5,8]	5,3 [5,1;5,6]	0,38
Срок верификации гипергликемии, недель	9,5 [7,8;12,8]	10 [7,0;12]	0,45

Как видно из таблицы 10, беременные из II группы на диете также статистически не отличались от пациенток из II группы на инсулинотерапии по возрасту, ИМТ, точкам ПГТТ, сроку верификации гипергликемии и отягощенной наследственности (p>0,05).

Мы целенаправленно не включили пациенток с мутацией в гене *GCK* (IB подгруппы), так как все они получали инсулинотерапию.

Таблица 10 - Распределение беременных с поздним ГСД в зависимости от получаемого лечения

Показатели	Группа II (на диете) n=10	Группа II (на инсулино-терапии) n=12	Значение p
Возраст, лет	34,5 [30,0;36,8]	31,5 [27,8;35]	0,3
ИМТ, кг/м2	26,1 [23,5;27,4]	23,9 [21;30,8]	0,9
Наследственность (1 линия), n (%)	4 (40%)	4 (33%)	0,7
ПГТТ (0'), ммоль/л	5,2 [4,8;5,5]	5,5 [5,0;5,7]	0,3
ПГТТ (60'), ммоль/л	9,6 [8,7;9,9]	10 [8,8;10,9]	0,4
ПГТТ (120'), ммоль/л	7,8 [5,2;8,4]	8,3 [7,3;9,0]	0,3
HbA1c, %	5,6 [5,3;5,8]	5,3 [5,1;5,6]	0,5
Срок верификации гипергликемии, недель	25 [24,3;27,5]	25 [25;27,3]	0,8

3.4. Предикторы назначения инсулинотерапии при впервые выявленной во время беременности гипергликемии

В мировой литературе широко обсуждается значимость различных факторов риска или их сочетание, которые могли бы спрогнозировать назначение инсулинотерапии у пациенток с ГСД. Данный подход помог бы уменьшить время, направленное на снижение гликемии, путем назначения диеты и физической активности, а незамедлительное назначение инсулинотерапии улучшило бы перинатальные исходы и вероятность фетального программирования из-за длительной материнской гипергликемии.

Активное выделение женщин с факторами риска гипергликемии во время беременности еще на этапе планирования беременности позволит снизить частоту ГСД и инсулинотерапию. Например, ожирение связано с увеличением инсулинорезистентности и нарушением функции бета-клеток [43]. В исследовании O. Langer [80] было показано, что по сравнению с женщинами с нормальным и избыточным весом женщины с ожирением достигают целевых значений гликемии во время беременности только при лечении инсулином. Таким образом, австралийские исследователи предложили модель логистической регрессии и показали, что ИМТ, уровень ГВП (0' по данным ПГТТ), неделя верификации гипергликемии оказались независимыми предикторами назначения инсулина. V.W. Wong показал, что ИМТ, семейный анамнез диабета, количество аномальных значений ПГТТ 100 г/3 ч и HbA1c также являются предикторами для инсулинотерапии во время беременности [129].

Наиболее часто встречаемым фактором риска в подгруппе раннего ГСД (на инсулинотерапии) был возраст >30 лет (85%), ИМТ ≥30 кг/м^2 (44%) и отягощенная наследственность по СД (1 линия) (44%).

Хотя мы не получили статистической разницы у пациенток с ГСД на диете (подгруппа IA) и инсулинотерапии (подгруппа IA) по ИМТ и возрасту, важно отметить, что пациентки на диете имели ИМТ <30 кг/м^2.

Все беременные с MODY2 получали в качестве лечения инсулинотерапию, имели ГВП натощак на момент верификации гипергликемии ≥5,5 ммоль/л в 92% случаев и прегестационные нарушения углеводного обмена в 48%случаев.

У беременных на инсулинотерапии при сравнении с пациентками на диете статистическая разница была получена только по одному фактору риска. Как видно из таблицы 11, это прегестационное нарушение углеводного обмена (p=0,03). Беременные с ранним ГСД на инсулинотерапии статистически чаще имели в анамнезе нарушение углеводного обмена до наступления беременности (НТГ, НГН) (p=0,03), что является значимым прогностическим фактором (таблица 11).

Таблица 11 - Факторы риска гипергликемии в группах раннего и позднего ГСД с учётом проводимого лечения

Факторы риска	Диета (n=18)		Инсулинотерапия (n=64)		
	IA группа (n=8)	II группа (n=10)	I группа (n=52)		II группа (n=12)
			Подгруппа IA (n=27)	Подгруппа IB (n=25)	
Возраст беременной >30 лет, n (%)	5 (62,5%)	7 (70%)	23 (85%)	9 (36%)	5 (42%)
Прегестационный ИМТ ≥30 кг/м^2, n (%)	0	1 (10%)	12 (44%)	1 (4%)	4 (33%)
Отягощенная наследственность по СД (1 линия), n (%)	4 (50 %)	4 (40%)	12 (44%)	20 (80%)	4 (33%)
АГ, n (%)	0	1 (10%)	5 (18,5%)	0	0
СПЯ, n (%)	1 (12,5%)	0	2 (7,4%)	0	0
Крупный плод в анамнезе (≥4 кг), n (%)	1 (12,5%)	2 (20%)	6 (22%)	4 (16%)	2 (17%)
ГСД в анамнезе, n (%)	1 (12,5%)	0	7 (26%)	3 (12%)	0
НГТ, НТГ до беременности, n (%)	0	0	2 (7,4%)	12 (48%)	0*
ГВП натощак ≥5,5 ммоль/л	3 (37,5%)	3 (30%)	19 (70%)	23 (92%)	6 (50%)

* – статистически значимые различия (p<0,05) между группами пациентов, получающих диету и инсулинотерапию

Также было определено суммарное количество факторов риска в группах и подгруппах. Максимальное суммарное количество факторов (6 из 9) имела 1 беременная в подгруппе IA (ранний ГСД). Не имели рассмотренных нами фак-

торов риска 2 беременные на диете (группы I и II) и 3 беременные (25%) на инсулинотерапии. Следует отметить, что самым частым было сочетание двух факторов риска – ИМТ с отягощенной наследственностью. Важным моментом является то, что отсутствие факторов риска не исключает раннего ГСД с переходом на инсулинотерапию.

3.5. Предикторы диагностики MODY2

Для диагностики MODY2 и определения показаний к проведению МГИ вне беременности используют различные предикторы и калькуляторы, помогающие спрогнозировать MODY у пациентов с гипергликемией. Однако нет данных о применении этих критериев у беременных [126].

По результатам МГИ пациентки были разделены на 2 группы ретроспективно. В 1-ю группу вошли 39 беременных с ГСД (MODY исключен), во 2-ю группу – 17 беременных с гипергликемией, обусловленной MODY2. Всем женщинам была проведена оценка Positive Predictive Value («положительное предсказательное значение», PPV) с помощью калькулятора MODY Probability Calculator на сайте https://www.diabetesgenes.org, PPV >25% является предсказательным значением для диагностики MODY2 в европейской популяции с подтверждением данных по результатам МГИ.

Беременные из группы ГСД были статистически старше пациенток с MODY2, возраст – 32 [30;33] года, в группе MODY2 – 24 [28;30] года (p=0,001). ИМТ в группе ГСД – 25,61 [25,8;31,4] кг/м2, в группе MODY2 пациентки имели статистический более низкий ИМТ – 20,3[18,7;20,3] кг/м2 (p=0,0001).

В группе MODY2 наследственность была отягощена у 13 женщин (76%), в группе ГСД – у 18 женщин (46%) (p<0,05). ГВП натощак у беременных с ГСД составила 5,7 [5,7;6,0] ммоль/л, HbA1c – 5,2% [5,0;5,6%]. В группе MODY2 ГВП натощак – 6,2 [5,5;6,6] ммоль/л, HbA1c – 5,6% [5,4;5,8%] и был статистически выше в группе MODY2 (p<0,05).

В группе MODY2 все пациентки получали инсулинотерапию, а в группе ГСД – только 25 беременных (64%). В группе ГСД положительное предсказа-

тельное значение (PPV) мутации в гене *GCK* по данным калькулятора составило 49,4% [12,6;49,4%] и статистически не различалось в группах (p=0,8), разброс PPV – от 8,2 до 75,5 %. Наименьший PPV (8,2-12,6%) имели пациентки без отягощенной наследственности, получающие инсулин во время беременности. В группе MODY2 PPV составило 49,4% [49,4;49,4%], минимальное значение в этой группе – 7,2%, максимальное – 49,4%.

Разработчики калькулятора считают, что текущий уровень PPV для отбора на проведение МГТ в Великобритании составляет 25%. Как видно из таблицы 12, PPV ≥25% в группе ГСД имели 25 беременных (64%), в группе MODY2 – 13 беременных (76%). Основными факторами, влияющими на PPV, являются инсулинотерапия и отягощенная наследственность (таблица 12).

Таблица 12 - Частота встречаемости факторов риска у беременных по группам исследования

Показатели	ГСД n=43	MODY2 n=17
Возраст, лет	32 [30;33]	24 [28;30]*
ИМТ, кг/м2	25,61 [25,75;31,4]	21,8 [19,6;23]*
Наследственность (1 линия), n (%)	18 (46%)	13 (76%)*
ГВП, ммоль/л	5,7 [5,7;6,0]	6,5 [6,0;6,7]*
HbA1c, %	5,2 [5,0;5,6]	5,6 [5,4;6,1]*
Диета, n (%)	14 (36%)	0 *
Инсулинотерапия, n (%)	25 (64%)	17 (100%)*
PPV, %	45,5 [12,6;49,4]	49,4 [49,4;49,4]

* – статистически значимые различия (p<0,05) между группами ГСД и MODY2.

Таким образом, данный калькулятор не может корректно использоваться у беременных для оценки эффективности PPV как критерий отбора для проведения МГИ, учитывая, что процент PPV >25 в группе ГСД (MODY исключен) составил 64%.

Клинический пример беременной из группы MODY2

Наследственность по СД не отягощена. Гипергликемия в 1-ю беременность не выявлена, вес первого ребенка при рождении – 4050 г/56 см на сроке 39 недель (процентиль веса – 96,6). На сроке 10 недель данной беременности ГВП – 6,3 ммоль/л, HbA1c – 6,5%. С 13 недель начата инсулинотерапия в базис-болюсном режиме. GAD, ICA, IA-2 – отрицательные, PPV – 7,2% (PPV <25%, проведение МГИ не показано).

Если оценить PPV у данной пациентки, но с отягощенной наследственностью по СД, то PPV составит 49,4% (что >25% и соответствует критериям калькулятора для проведения МГИ).

Также одним из важных критериев работы калькулятора является инсулинотерапия. Если она проводилась в течение 6 месяцев после постановки диагноза, то калькулятор считает распространенность MODY равной 0,7%. Для тех, кто не проходил лечение инсулином в течение 6 месяцев после диагностики гипергликемии, распространенность MODY в популяции составляет 4,6%. Учитывая, что целевой диапазон гликемии во время беременности более узкий, и инсулинотерапия назначается при более низких значениях гликемии (ГВП натощак >5,1 ммоль/л, через час после еды >7,0 ммоль/л), данный критерий не может быть расценен как предиктор MODY. Данный калькулятор имеет чувствительность (91% против 72%) и специфичность (94% против 91%) для определения MODY по сравнению со стандартными критериями диагностики, такими как возраст <25 лет и отягощенная наследственность [112].

3.6. Предикторы для проведения МГИ у беременных с впервые выявленной гипергликемией

Высокоэффективное параллельное секвенирование (NGS) позволяет выявлять различные подтипы MODY, в том числе и во время беременности, однако метод является длительным и дорогостоящим. Зачастую гипергликемию, обусловленную MODY2, диагностируют впервые во время беременности, поэтому выделяют факторы, которые характерны для данной мутации непосредственно во

время беременности. Различные клинические и лабораторные критерии, а также их комбинации позволяют с большей точностью предположить мутацию в гене *GCK*, что сужает диагностический поиск и не требует проведения дорогостоящего и трудоемкого полигеномного секвенирования.

В настоящее время не существует четких рекомендаций по диагностике MODY2 во время беременности, поэтому дифференциальный диагноз должен быть основан на клинических характеристиках моногенного диабета. В 2014 году A.Chakera были предложены комбинированные критерии для отбора беременных на проведение МГИ: ИМТ <25 кг/м и ГВП натощак ≥5,5 ммоль/л (чувствительность – 68%, специфичность – 96%) [33].

Мы провели ROC-анализ основных показателей/предикторов диагностики MODY2 и получили наиболее значимые диагностические критерии для отбора беременных с впервые выявленной гипергликемией для проведения МГИ с целью подтверждения мутации в гене *GCK* (таблица 13).

Таблица 13 - Анализ диагностических характеристик количественных параметров в выявлении мутации в гене GCK

Показатели	Возраст ≤30,5 лет	Срок верификации гипергликемии ≤9,5 недель	Прегестационный ИМТ ≤23,2 кг/м^2	HbA1c ≥ 5,45%	ГВП натощак ≥5,85 ммоль/л	Наследственность (1 линия)	Коэффициент вариабельности (CV) ≥ 20,8 в 3-м триместре
Чувств.	65,4%	84,0%	83,3%	63,6%	86,4%	95,5%	65,0%
Спец.	71,9%	70,2%	70,2%	63,0%	53,7%	61,1%	65,4%
PPV*	12,9%	15,2%	15,1%	9,9%	10,6%	13,5%	10,7%
NPV*	97,0%	98,6%	98,5%	96,4%	98,4%	99,5%	96,7%

* – рассчитано с учетом распространенности в 6%

Низкий PPV в данном случае обусловлен незначительной распространенностью MODY2в популяции.

Таким образом, оценка диагностической точности возраста беременных с применением ROC-анализа показала, что при пороговом значении ≤30,5 лет площадь под кривой (AUC) составила 0,7 (95% ДИ 0,561-0,83; p=0,004), при этом чувствительность – 65,4%, а специфичность –71,9% (рисунок 8).

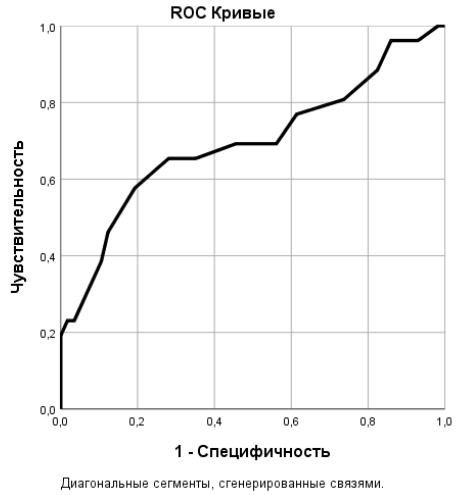


Рисунок 8 - ROC-анализ для диагностики MODY2 в зависимости от возраста

Оценка диагностической точности недели беременности при верификации гипергликемии возраста с применением ROC-анализа показала, что при пороговом значении ≤9,5 недель площадь под кривой (AUC) составила 0,8 (95% ДИ 0,7 – 0,9; p<0,001), при этом чувствительность – 84% и специфичность – 70,2% (рисунок 9).

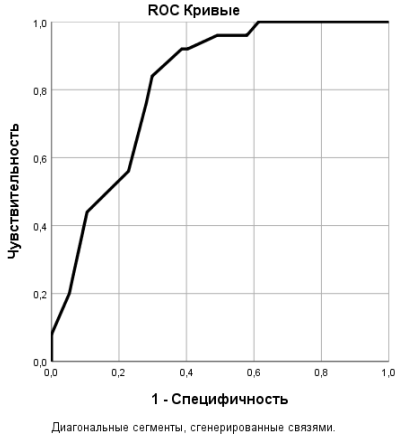


Рисунок 9 - ROC-анализ для диагностики MODY2 в зависимости от срока повышения гликемии

Оценка диагностической точности ИМТ с применением ROC-анализа показала, что при пороговом значении ≤23,2 кг/м^2 площадь под кривой (AUC) составила 0,8 (95% ДИ 0,7 – 0,9; p<0,001), чувствительность – 83,3% и специфичность – 70,2% (рисунок 10).

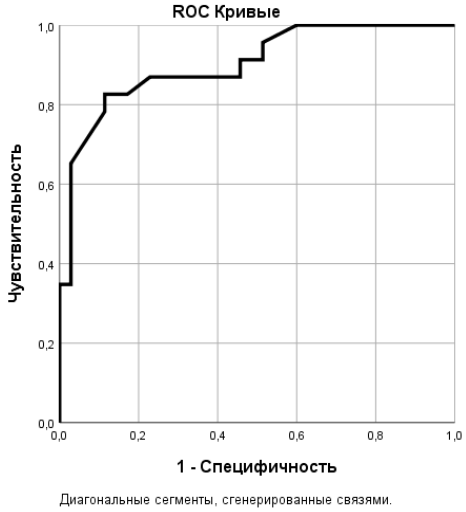


Рисунок 10 - ROC-анализ для диагностики MODY2 в зависимости от уровня ГВП натощак

Оценка диагностической точности ГВП натощак с применением ROC-анализа показала, что при пороговом значении ≥5,85 ммоль/л площадь под кривой (AUC) составила 0,9 (95% ДИ 0,8 – 0,98; p<0,001), чувствительность – 86,4% и специфичность – 53,7% (рисунок 11).

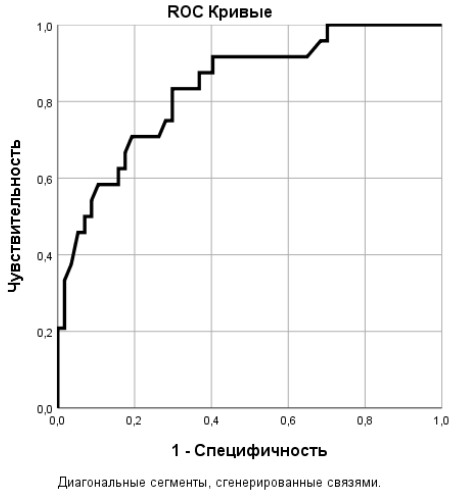


Рисунок 11 - ROC-анализ для диагностики MODY2 в зависимости от ИМТ

Оценка диагностической точности HbA1c с применением ROC-анализа показала, что при пороговом значении HbA1c ≥5,4 площадь под кривой (AUC) составила 0,7 (95% ДИ 0,57 – 0,82; p=0,008), чувствительность – 63,6% и специфичность – 63% (рисунок 12).

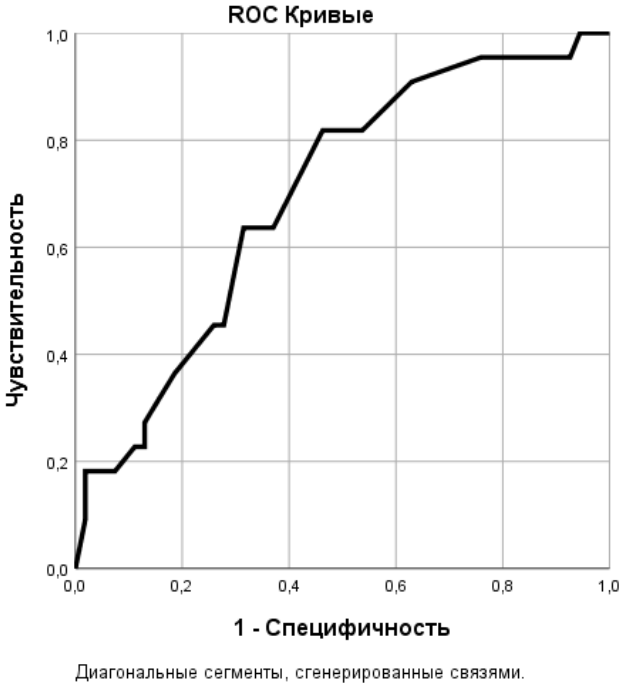


Рисунок 12 - ROC-анализ для диагностики MODY2 в зависимости от HbA1c

Как было показано в работе МОНИИАГ [13], беременные с MODY2 статистически имеют процент нахождения в гипо- и гипергликемии выше, чем беременные с ГСД. Медиана гликемии и коэффициент ее вариабельности также статистически выше у пациенток с мутацией в гене *GCK* по сравнению с пациентками с ранним ГСД. Для использования данного критерия в сочетании с другими предикторами было проведено определение диагностической точности.

Оценка диагностической точности коэффициента вариабельности с применением ROC-анализа показала, что при пороговом значении CV 20,8 площадь под кривой составляет 0,742 (95% ДИ 0,597– 0,888; p<0,005), при этом чувствительность составляет 65%, а специфичность – 65,4% (рисунок 13).

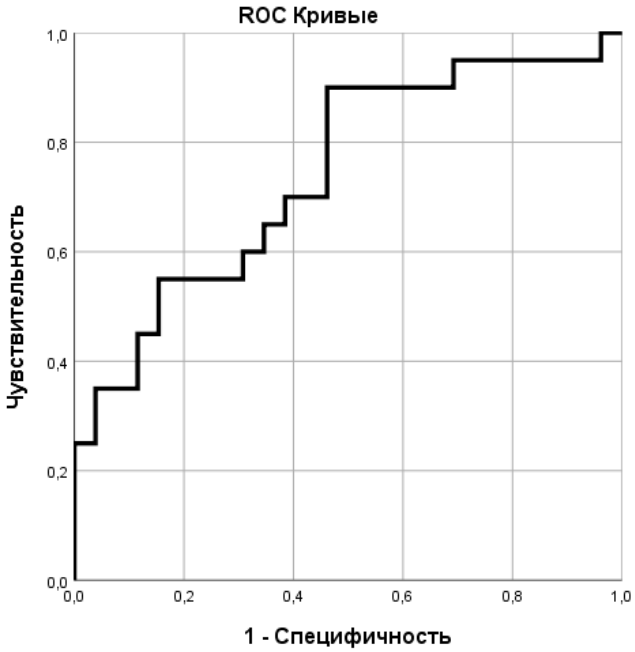


Рисунок 13 - ROC-анализ для диагностики MODY2 в зависимости от вариабельности гликемии

Полученные нами критерии отбора для проведения МГИ были модифицированы в рабочий калькулятор (патент на изобретение №2747118). Мы рассмотрели все полученные предикторы, но самыми значимыми были определены ГВП натощак и ИМТ. Данный калькулятор позволяет предположить наличие мутации в гене *GCK*, а, следовательно, диагностировать MODY2 до этапа проведения МГИ с чувствительностью 91,3% и специфичностью 94,3% при пороговом значении Р (вероятность мутации в гене *GCK*/MODY2) ≥0,5. Отношение шансов (ОШ) (95% ДИ) для параметра ГВП составило 208,9 (5,34; 8167,326), для ИМТ – 0,454 (0,242; 0,853).

$$P=1/ (1+\exp (-5{,}342\times ГВП +0{,}789\times ИМТ +14{,}22)),$$

где:

Р – вероятность мутации в гене *GCK*/MODY2;

е – экспонента;

ГВП – глюкоза венозной плазмы натощак, ммоль/л;

ИМТ – индекс массы тела, кг/м^2;

Коэффициенты в уравнении (-5,342, 0,789, 14,22) были рассчитаны автоматически в ходе построения модели программой IBM SPSS Statistics.

МГИ для выявления мутации в гене *GCK* (MODY2) проводят при P ≥0,5 (таблица 14).

Таблица 14 - Анализ диагностических характеристик построенной модели (для порогового значения P ≥0,5)

Чувств.	91,3%
Спец.	94,3%
PPV*	50,5%
NPV*	99,4%

* – рассчитано с учётом распространённости в 6%

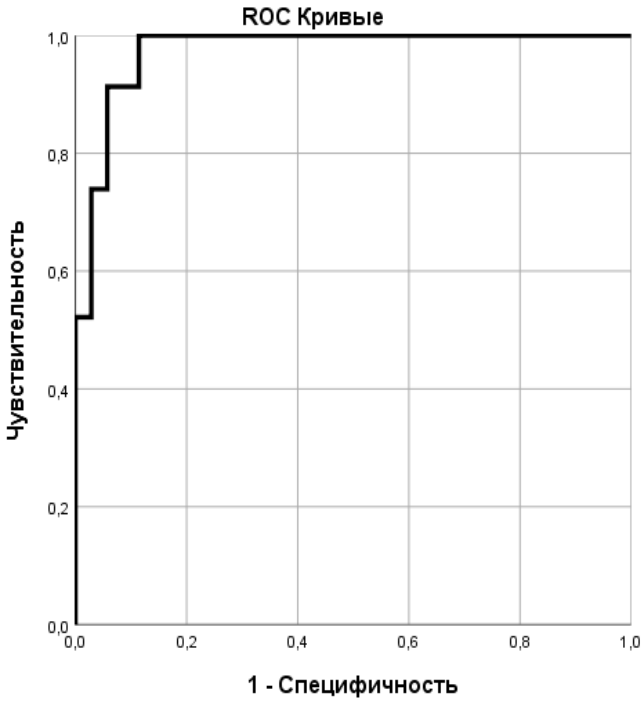


Рисунок 14 - ROC-кривая для полученной модели

Клинический случай гипергликемии во время беременности, обусловленной мутацией в гене GCK

Представлен для оценки работы калькулятора. Первобеременная пациентка, 26 лет, ИМТ – 18,7 кг/м2. В 13 лет впервые выявлена гипергликемия. ГВП – 6,6

ммоль/л, HbA1c – 7,2%. АТ к GAD – 0,8 (норма <1), назначена диета. Тогда же диагностирован первичный гипотиреоз, назначен Левотироксин натрия. В 25 лет обследована повторно, проведен ПГТТ на фоне отмены диеты: 0' – 6,9; 120' – 7,6 ммоль/л, HbA1c – 6,5%. Наследственность: у отца СД2 типа. С 7 недель беременности инсулинотерапия: «Детемир». С 8-ой недели переведена на базис-болюсный режим инсулинотерапии («Детемир» + «Аспарт»). Потребность в инсулине в 1-м триместре – 0,4 ед/кг/сут, гликемия – 5,8 [4,2;6,9] с колебаниями от 2,2 до 9,3 ммоль/л, из них гипогликемий – 11,24%, гипергликемий – 10,11%, коэффициент вариабельности гликемии (CV) – 29,84%. Гликемия во 2-м триместре не достигала целевых значений – 5,8 [4,2;6,9], колебания 1,8 – 10,5 ммоль/л, гипогликемий – 7,48%, гипергликемий – 5,6%, CV – 29,25, потребность в инсулине – 0,8 ед/кг. В 3-м триместре доза инсулина составляла 1,4 ед/кг/сут, гликемия – 5,6 [4,3;6,9], колебания от 2 до 11,2 ммоль/л, из них 14,07% – гипогликемии, 12,56% – гипергликемии. Коэффициент вариабельности (CV) в третьем триметре – 33,22% и, как видно из таблицы 14, нарастал со сроком беременности из-за низкой чувствительности к экзогенному инсулину. По данным УЗИ, отмечался рост ОЖ с 28 до 70П (с 20 по 35 неделю). На сроке 39 недель родилась живая доношенная девочка, вес – 2560 граммов (11,94П), рост – 47 см (6,13П). МГИ выявило гетерозиготную мутацию с. *115_117delAAG p. K39del* в гене *GCK* у матери и новорожденного (таблица 15).

Таблица 15 - Показатели гликемии у пациентки с MODY2 (на основании 482 замеров гликемии)

Показатели	1 триместр	2 триместр	3 триместр
Процент нахождения в нормогликемии в 3-м триместре (<7,0 ммоль/л)	75,28	83,18	71
Процент нахождения в гипогликемии в 3-м триместре (<3,9 ммоль/л)	11,24	7,48	14,07
Процент нахождения в гипергликемии в 3-м триместре (>7,0 ммоль/л)	10,11	5,61	12,79

Продолжение таблицы 15

Медиана гликемии в 3-м триместре, ммоль/л	5,8 [4,2;6,9]	5,80 [4,4;7]	5,6 [4,3;6,9]
SD гликемии в 3-м триместре	1,69	1,67	1,6
CV гликемии в 3-м триметре, %	29,84	29,25	33,22
Минимальный уровень гликемии в 3-м триместре, ммоль/л	2,2	1,80	2
Максимальный уровень гликемии в 3-м триместре, ммоль/л	9,3	10,50	11,2

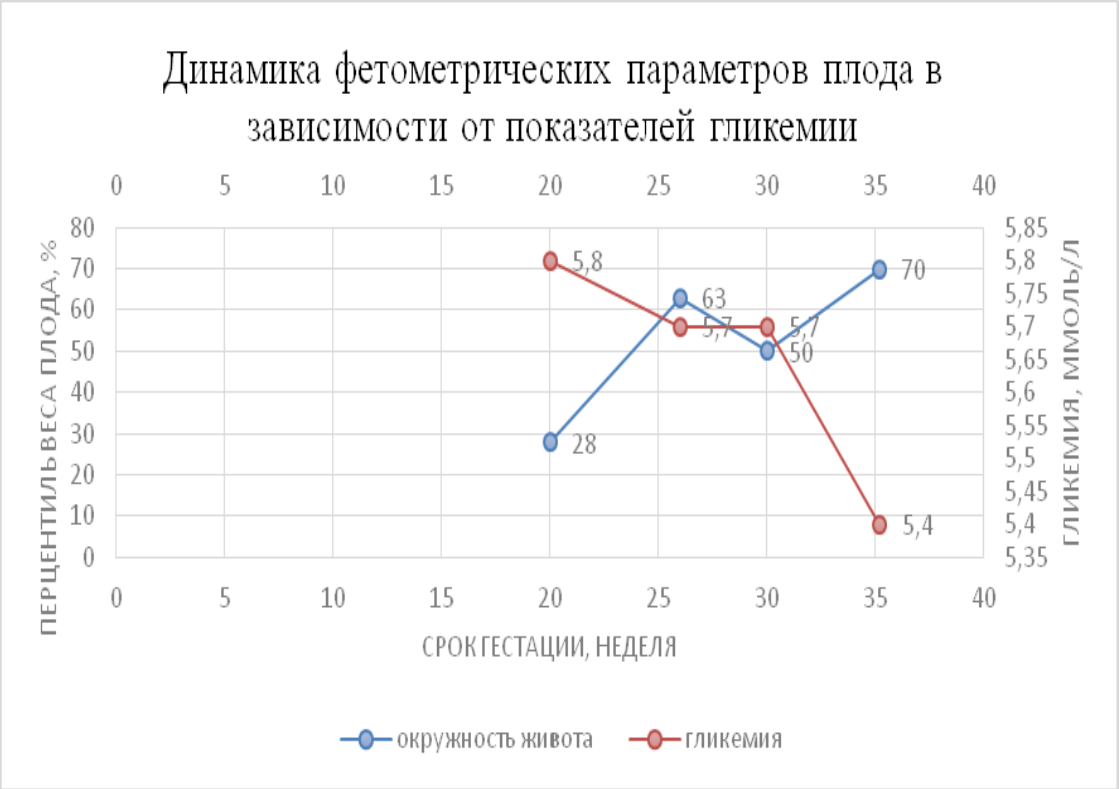


Рисунок 15 - Корреляция гликемии матери и окружности живота плода

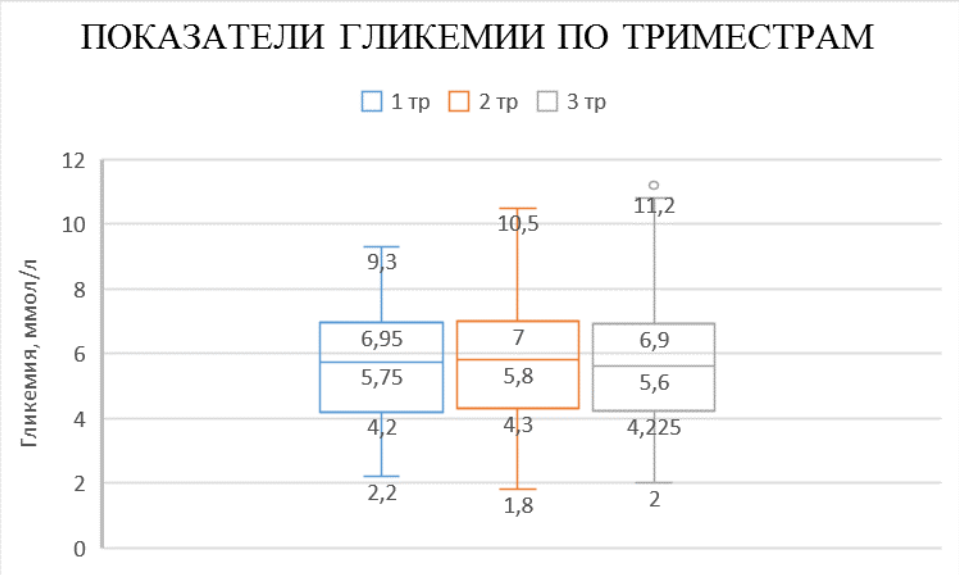


Рисунок 16 - Показатели гликемии по триместрам у беременной с MODY2

Таким образом, процент гипергликемий (12,66%) и гипогликемий (13,69%) у данной пациентки достаточно невысокий, однако отмечался самый высокий коэффициент вариабельности гликемии (33,14%) из всех пациенток с MODY2. Несмотря на достаточно высокую медиану гликемии у матери, у ребенка не сформировалась макросомия, что, скорее всего, обусловлено мутацией в гене *GCK* у ребенка. Процентиль веса новорожденного составил 11,9, что фактически считается антропометрической нормой, но такое снижение массы может быть обусловлено инсулинотерапией во время беременности.

ГЛАВА 4. АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ

4.1. Особенности течения беременности и родов у пациенток с впервые выявленной гипергликемией

ГСД связан с менее тяжелой гипергликемией, чем при СД1 или СД2, но также сопровождается повышенным риском неблагоприятных исходов беременности. Известно, что материнская гипергликемия является предиктором макросомии у новорожденного (вес при рождении более 4000 г или более 90П для гестационного возраста) и связанных с ней акушерских и неонатальных осложнений. Однако диагностика и ведение пациенток в соответствии с критериями 2012 года достоверно снижает частоту рождения крупных детей [4].

В группах I и II не было получено различий по акушерским осложнениям беременности (таблица 16). Умеренная преэклампсия была зафиксирована в группе I у 5 беременных (8,3%). У женщин преобладало повышение АД. Тяжелой преэклампсии в группах не было.

Частота хронической артериальной гипертензии в группе I (8,3% и 4,5 %) и группе II (1,7 % и 0%) была сопоставима.

В ходе исследования у 6 женщин (10%) с впервые выявленной ранней гипергликемией и у 1 беременной (4,5%) с поздней гипергликемией (p=1) была диагностирована тромбофилия. Только одна мутация имела высокий тромбогенный риск: фактор коагуляции II (тромбин) F2: Thr165Met (T165M).

Таблица 16 - Акушерские осложнения у беременных с ранней и поздней гипергликемией

Акушерские ослоожнения		Группа I	Группа II	Значение p
		%	%	
Гестационная артериальная гипертензия, n (%)	Нет	98,3%	100,0%	1
	Есть	1,7%	0,0%	

Продолжение таблицы 16

Тромбофилии, n (%)	Нет	90%	95,5%	1
	Есть	10,0%	4,5%	
Преэклампсия, n (%)	Нет	91,7%	100,0%	0,317
	Есть	8,3%	0,0%	
Угроза преждевременных родов, n (%)	Нет	91,7%	82%	0,24
	Есть	8,3%	18%	
Рвота беременных легкой и средней степени, n (%)	Нет	97%	90,9%	0,29
	Есть	3%	9,1%	
Малый размер плода для гестационного возраста, n (%)	Нет	86,7%	86,4%	1
	Есть	13,3%	13,6%	
Отеки, вызванные беременностью, n (%)	Нет	70%	82%	0,2
	Есть	30%	18%	

В подгруппах также не было получено различий по осложнениям беременности. У беременных с MODY2 хроническая артериальная гипертензия не была зафиксирована (таблица 17). У одной беременной с MODY2 диагностирована дигенная мутация низкого тромбогенного риска, гетерозиготное носительство метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и гомозиготное носительство уровня ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Умеренная преэклампсия встречалась в подгруппе IA у 4 беременных (11,4%) и у 1 беременной (4,5%) из подгруппы IB, статистической разницы не было получено ($p>0,05$).

Таблица 17 - Акушерские осложнения у беременных с ранней гипергликемией и MODY2

Акушерские ослоожнения		Подгруппа IA	Подгруппа IB	Значение p
		%	%	
Гестационная артериальная гипертензия, n (%)	Нет	97,1%	100,0%	1
	Есть	2,9%	0,0%	

Продолжение таблицы 17

Тромбофилии, n (%)	Нет	88,6%	95,5%	0,639
	Есть	11,4%	4,5%	
Преэклампсия, n (%)	Нет	88,6%	95,5%	0,39
	Есть	11,4%	4,5%	
Угроза преждевременных родов, n (%)	Нет	97,1%	100,0%	1
	Есть	2,9%	0,0%	
Рвота беременных легкой и средней степени, n (%)	Нет	82,9	92%	0,45
	Есть	17,1%	8%	
Малый размер плода для гестационного возраста, n (%)	Нет	97,1%	88%	0,3
	Есть	2,9%	12%	
Отеки, вызванные беременностью, n (%)	Нет	94,3%	96%	1
	Есть	5,7%	4%	

Частота преэклампсии (11,4% против 3,3%, p=0,39) и гестационной артериальной гипертензии (2,9% против 0,0%, p=1) в группе раннего ГСД и контрольной группе была сопоставима. Беременные из контрольной группы статистически чаще имели отеки, вызванные беременностью (p=0,04), (таблица 18). Беременные из контрольной группы имели ранний ГСД, но получили рекомендации по коррекции углеводного обмена несвоевременно.

Таблица 18 - Акушерские осложнения у беременных с ранней гипергликемией и в контрольной группе

Акушерские ослоожнения		Подгруппа IA	Контрольная группа	Значение p
		%	%	
Гестационная артериальная гипертензия, n (%)	Нет	97,1%	83,3%	0,087[б]
	Есть	2,9%	16,7%	

Продолжение таблицы 18

Тромбофилии, n (%)	Нет	88,6%	90%	1[б]
	Есть	11,4%	10%	
Преэклампсия, n (%)	Нет	88,6%	96,7%	0,36 [б]
	Есть	11,4%	3,3%	
Отеки, вызванные беременностью, n (%)	Нет	94,3%	73,3%	0,04[б]
	Есть	5,7%	26,7%	

4.2. Особенности родоразрешения пациенток с впервые выявленной гипергликемией

В МОНИИАГ была родоразрешена 81 беременная, в роддомах Москвы и МО – 31 беременная. Информация о течении родов и перинатальном исходе у пациенток, родоразрешенных в роддомах Москвы и области, была получена из выписок историй болезни, предоставленных пациентками.

Большинство беременных были родоразрешены в доношенном сроке – 105 пациенток (94%), преждевременные роды были у 7 беременных (6%), у 5 пациенток из группы раннего, у 1 беременной из группы позднего ГСД и у 1 беременной из контрольной группы. Из них у троих беременных роды проходили через естественные родовые пути, у 3 – ЭКС в связи с нарастанием тяжести преэклампсии и у 1 – ЭКС в связи с истончением рубца на матке. Количество недоношенных детей в группах и подгруппах статистически не различалось ($p>0,05$). Частота плановых кесаревых сечений (ПКС), ЭКС и самопроизвольных родов в группах I и II и подгруппах IA и IB статистически не различалась ($p>0,05$).

Всего ПКС было разрешено 9 беременных (25,7%) с ранним ГСД, 3 беременные (13,6%) – с поздним ГСД, 7 беременных (28%) – с MODY2, 9 беременных (30%) – в контрольной группе. Показания для ПКС были: у 2 женщин – равномерно суженный таз, у 3 – недостаточная биологическая активность к родам, у 13 – рубец на матке, у 6 – тазовое предлежание плода, у 1 – рак in citu, у 1 – миопия высокой степени, периферическая витреохориоретинальная дистрофия, у 1 – крупный плод, ДФ, у 1 – радикулопатия (получено заключение невролога).

Всего ЭКС было разрешено 2 беременных (5,7%) с ранним ГСД, 4 беременных (18,1%) с поздним ГСД, 1 беременная (4%) – с MODY2, 3 беременные (10%) – из контрольной группы. Показания: 2 беременные были с отслойкой нормально расположенной плаценты, у 5 – внутриутробная гипоксия плода, у 2 – нарастание тяжести преэклампсии, у 1 – истончение рубца на матке. Данные приведены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19 - Родоразрешение у беременных с ранней и поздней гипергликемией

Данные по родам	I группа (n=60)		II группа (n=22)
	Подгруппа IA (n=35)	Подгруппа IB (n=25)	
ПКС, n (%)	9 (25,7%)	7 (28%)	3 (13,6 %)
ЭКС, n (%)	2 (5,7%)	1 (4%)	4 (18,1%)
Самопроизвольные роды, n (%)	24 (68%)	17 (68%)	15 (68%)

* $p<0,05$

Таблица 20 - Частота ПКС, ЭКС, самопроизвольных родов в группе раннего ГСД и контрольной группе

Данные по родам	Подгруппа IA (n=35)	Контрольная группа III (n=30)	Значение p
ПКС, n (%)	9 (25,7%)	9 (30%)	0,7[а]
ЭКС, n (%)	2 (5,7%)	3 (10%)	0,7[б]
Самопроизвольные роды, n (%)	24 (68%)	18 (60%)	0,5[а]

[а] – критерий Хи-Квадрат;

[б] – точный критерий Фишера.

В группе II все дети были выписаны домой, а в группе I – 5 детей (8,3%) были переведены на второй этап выхаживания: 1 ребенок – недоношенный, родился на сроке 36 недель с поражением центральной нервной системы 1 степени, 1 ребенок – с врожденным пороком сердца, 2 ребенка – с внутриутробной инфекцией, 1 ребенок – с хронической внутриутробной гипоксией, ДФ, однако статистическая разница в группах не была получена (p>0,05).

Из подгруппы IB 2 ребенка (8%) были переведены на второй этап выхаживания: 1 ребенок – с хронической внутриутробной гипоксией, ДФ, 1 ребенок – с внутриутробной инфекцией.

Из контрольной группы на перевод были направлены 3 ребенка (10%): 1 ребенок с синдром врожденных аномалий Пьера-Робена, дыхательной недостаточностью; 1 ребенок с внутриутробной инфекцией; 1 ребенок дыхательной недостаточностью.

4.3. Весовые показатели детей, рожденных от матерей с впервые выявленной гипергликемией

В группе I перцентиль веса детей при рождении составил 70,8 [31,4; 88,8], в группе II – 79,2 [63; 95,1] и статистически не различался (p=0,065). Перцентиль веса детей при рождении статистически больше (p=0,04) в подгруппе *GCK* +/- (ребенок мутацию от матери не унаследовал) – 82,6[61,4; 90,2] при сравнении с подгруппой *GCK* +/+ (мать и ребенок имеют идентичную мутацию), где перцентиль веса при рождении составил 40,9 [21,3; 73,6].

Также не было получено статистической разницы при сравнении перцентиля веса в подгруппе IA с подгруппами *GCK* +/- и *GCK* +/+(p>0,05), что, на наш взгляд, обусловлено хорошей компенсацией у пациенток с ГСД.

Корреляция перцентиля веса детей при рождении с ИМТ, уровнем HbA1c, коэффициентом вариабельности (CV) и дозами инсулинотерапии у матери в подгруппе IA, IB и группе II не была получена. Общая прибавка веса в группе раннего ГСД – 8,6 [3,1; 12,4] и в группе позднего ГСД – 7,8 [4; 11,9] была сопоставима, p=0,771. Она не коррелировала с перцентилем веса ребенка при рождении

(r=0,098, p=0,47). Была выявлена обратная корреляция между перцентилем веса ребенка при рождении и дозами инсулина у матери в 3-ем триместре в подгруппе IA – (r= -0,289; p=0,044), то есть, чем больше была доза инсулина, тем меньше был перцентиль веса при рождении. Других корреляций в группах и подгруппах получено не было. Данная зависимость показывает взаимосвязь компенсации СД с размерами плода.

Вес детей из контрольной группы при рождении был статистически больше веса детей, рожденных от матерей из группы IA, – 3650 г [3485 г;3818 г] и 3340 г [2905 г;3605 г], p<0,02. Перцентиль веса составил в этих группах 87,2 [74;95,7] и 73,07 [32,2;89,8], p<0,002 (рисунок 17).

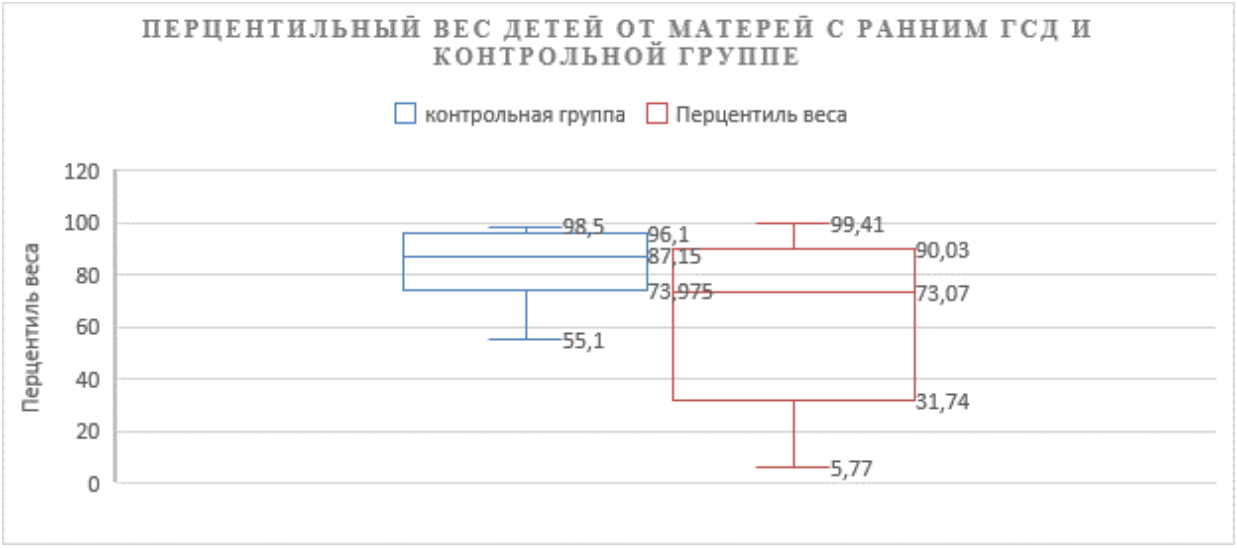


Рисунок 17 - Диаграмма перцентильного веса детей, рожденных матерями с ранним ГСД и в контрольной группе

Детей малых для гестационного срока, рожденных от матерей с впервые выявленной гипергликемией было 5, при этом количество детей с малым гестационным сроком статистически не различалось в группах I и II и подгруппах (p>0,05), (таблица 21).

Не было получено статистической разницы по количеству новорожденных с макросомией в группах I и II, подгруппах IA и IB, а также в подгруппах *GCK*+/+(мать с мутацией (+), ребенок без мутации (-)), *GCK* +/-(мать имеет мутацию (+), ребенок – нет (-)). Данные приведены в таблицах 21, 22.

Таблица 21- Оценка весовых показателей детей при рождении в группах раннего, позднего ГСД и подгруппах

Весовые показатели детей	I группа (n=60)			II группа (n=22)
	Подгруппа IA (n=35)	Подгруппа IB (n=25)		
		GCK+/+ (n=14)	GCK+/- (n=11)	
Перцентиль веса детей, Me (%)	73,07 [32,2; 89,8]	40,9 [21,3; 73,6]	82,6 [61,4; 90,2]*	79,2 [63; 95,1]
Малый для гестационного срока, n	1 (2,9%)	2 (8%)	1 (9%)	1 (4,5%)
Макросомия, n	9 (26%)	1 (7%)	3 (27%)	8 (36%)

*p<0,05 в группах *GCK* +/+ и *GCK* +/-

Таблица 22 - Оценка весовых показателей детей при рождении у беременных с ранним ГСД и контрольной группе

Весовые показатели детей	Подгруппа IA (n=35)	Контрольная группа (n=30)	Значение p
Перцентиль веса детей, Me (%)	73,07 [32,2; 89,8]	87,2 [74;95,7]	0,002
Малый для гестационного срока, n	1 (2,9%)	0	1
Макросомия, n	9 (26%)	13 (43 %)	0,19

Была доказана взаимосвязь между получаемой терапией и весом ребенка при рождении. В группе I было 22% новорожденных с макросомией, компенсация углеводного обмена была достигнута диетой у 1 беременной (подгруппа IA), остальные 12 беременных получали инсулинотерапию. В группе II 3 беременных были на диете, 5 пациенток получали инсулинотерапию.

Гликемия у беременных в 3-ем триместре без макросомии была 5,6 [5,2;6] и статистически не отличалась от уровня гликемии беременных с макросомией – 5,8 [5,4;6,1] (p=0,457). Коэффициент вариабельности гликемии (CV) не коррелировал с перцентилем веса у детей. CV в группе без макросомии составил 21,16

[17,27;24,48], в группе с макросомией – 18,09 [16,05;23,09] (p=0,3) и статистически не отличался. Все беременные из группы *GCK* (100%) получали инсулинотерапию. Всего 4 новорожденных (16%) имели макросомию. Из них 1 новорожденный унаследовал мутацию от материи (П – 92,52), а 3 ребенка были без мутации (П – 90,56; 98,26; 98,94).

Как видно из рисунка 18, у детей, рожденных от матерей с гипергликемией, обусловленной MODY2, была получена корреляционная связь между сроком начала инсулинотерапии и перцентилем веса детей при рождении (r=0,45, p=0,024).

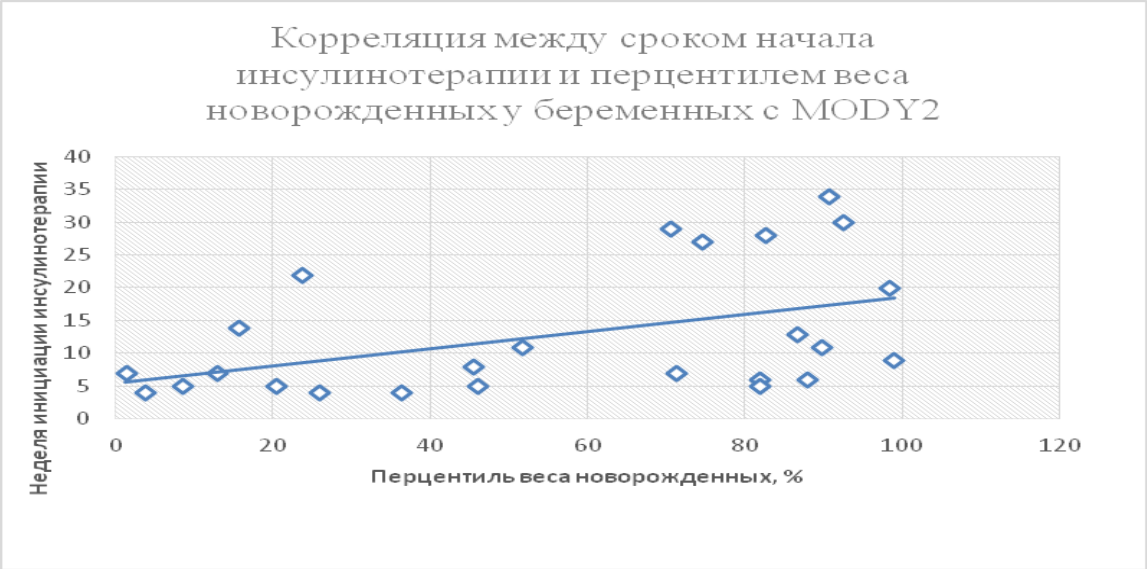


Рисунок 18 - Корреляция между сроком начала инсулинотерапии и перцентилем веса новорожденных у беременных с MODY2

Клинический случай GCK+/- (мать с мутацией GCK, плод от матери мутацию не унаследовал)

Пациентка 27 лет с ИМТ 22 кг/м^2 обратилась в клинику на сроке 8 недель первой беременности. Наследственность по нарушениям углеводного обмена отягощена: у отца, тети и бабушки (линия отца) СД2. Ранее гипергликемия не зафиксирована. ГВП натощак – 5,8 ммоль/л, постпрандиальная гликемия – 12-13 ммоль/л, HbA1c – 5,7%. Инициирована инсулинотерапия в базис-болюсном режиме. Потребность в инсулине в 1-ом триместре – 0,2 ед/кг/сут, с колебаниями от 1,8 до 13,0 ммоль/л. Гликемия во 2-ом триместре не достигала целевых значе-

ний: средняя гликемия – 6,08, колебания – 2,2-10,5 ммоль/л. В 3-ем триместре доза инсулина составляла 0,7 ед/кг/сут, средняя гликемия – 5,6 ммоль/л, в диапазоне от 2,4 до 9,8 ммоль/л. По данным УЗИ, отмечалось увеличение окружности живота с 73 до 100П (с 26,2 по 32,2 недели). Частота гипогликемий составила 5,9%, гипергликемий – 7,4%, в целевом диапазоне – 84,6%. Коэффициент вариабельности (CV) – 26,47%. Частота гипогликемий соответствовала аналогичной частоте, наблюдаемой во время беременности у пациентов с СД1, что значительно выше, чем при ГСД, при котором гипогликемия наблюдается редко. На сроке 37-38 недель было выполнено ПКС. Родилась живая доношенная девочка, вес – 3890 г/52 см (98,4П), по шкале Апгар – на 8-9 баллов. Ребенок переведен на второй этап выхаживания с диагнозом: хроническая гипоксия, внутриутробная инфекция, ДФ, перинатальное поражение ЦНС I ст, гипоксия ишемического генеза. У матери обнаружена мутация *GCK c:1151C>T p. A384V*, ребенок мутацию не унаследовал.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует влияние гипергликемии на плод, не унаследовавший мутацию *GCK* от матери. Беременность у пациентов с мутациями в гене *GCK* манифестирует ранней гипергликемией, а течение беременности характеризуется высокой вариабельностью гликемии и низкой чувствительностью к экзогенному инсулину (рисунок 19).

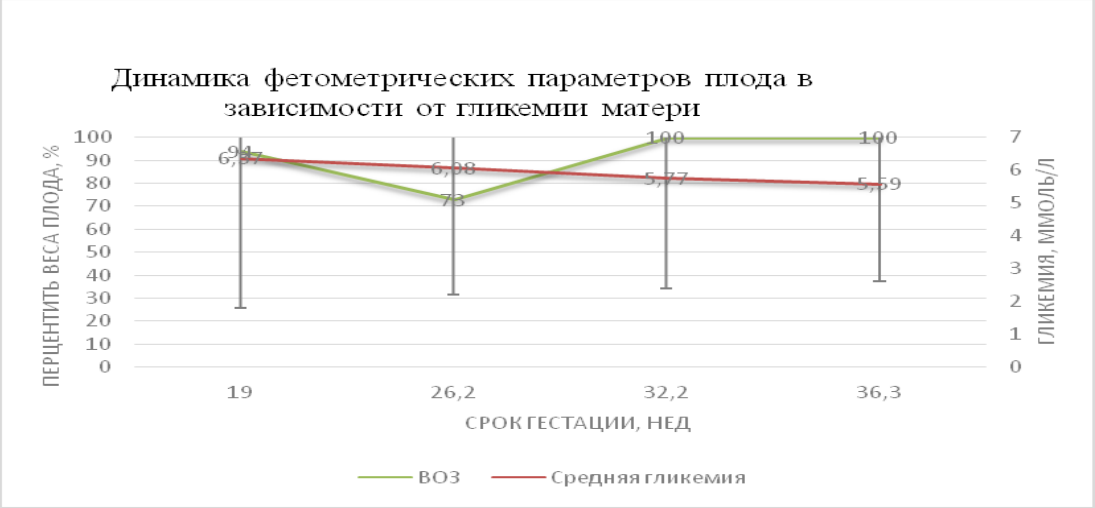


Рисунок 19 - Динамика фетометрических параметров плода в зависимости от гликемии матери

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2019 году гипергликемии подверглись практически 16% детей, родившихся живыми. Из них 8% — это дети с гипергликемией, обусловленной ГСД. Распространенность ГСД значительно варьирует в зависимости от частоты СД 2-го типа в популяции и используемой системы скрининга, а также принятых критериев диагностики [72]. Причинами мирового роста ГСД являются гиподинамия, изменение пищевого поведения, неправильное питание во время беременности, которое определяет эффект «метаболической памяти», увеличение беременных пациенток с СД 2 типа, применение вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с длительным бесплодием позднего репродуктивного возраста.

ГСД является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных, с которым встречаются эндокринологи и акушеры-гинекологи, и, следовательно, является важной междисциплинарной проблемой. Не возникает сомнений, что ГСД коррелирует с неблагоприятными перинатальными исходами и ассоциируется с более высокой частотой кесарева сечения [105]. Гипергликемия во время беременности плохо влияет как на мать, так и на потомство [108]. Лечение гипергликемии во время беременности при помощи диеты и инсулинотерапии снижает частоту макросомии и преэклампсии [43].

Целью нашего исследования было улучшение исходов беременности у пациенток с впервые выявленной гипергликемией путем оптимизации подходов к диагностике и лечению с учетом выявления моногенных форм СД.

Для выполнения данной цели на первом этапе мы изучили течение 240 беременных с впервые выявленной гипергликемией, в исследование были включены 112 беременностей (которые были под тщательным наблюдением в МОНИИАГ и выполняли рекомендации) и течение раннего неонатального периода 82 новорожденных. В зависимости от срока беременности на момент выявления гипергликемии беременные были разделены на 2 группы. В группу I были включены 60 беременных с ГСД, диагностированным на сроке до 24 недели, – это

группа впервые выявленной гипергликемии до 24 недели беременности; в группу II вошли 22 беременные с ГСД, диагностированным на сроке после 24 недели, – поздний ГСД. Ретроспективно пациентки были поделены на подгруппы по результатам МГИ. Таким образом, группа I была поделена на подгруппу IA – ранний ГСД (MODY исключен) и подгруппу IB (MODY2).В подгруппе IB по результатам МГИ у детей были выделены еще 2 подгруппы: *GCK* +/+ (ребенок унаследовал мутацию от матери) и *GCK* +/- (ребенок не унаследовал мутацию от матери). В группе II беременных с MODY не выявлено. Оставшиеся 30 беременных составили контрольную группу. Это были беременные с ранним ГСД, у которых не проводилось МГИ и которые поступили на обследование, лечение и родоразрешение в МОНИИАГ в конце 3-го триместра беременности.

Использование в России двухэтапного скрининга привело к появлению группы пациенток с промежуточной гипергликемией (5,1-6,9 ммоль/л) с ранних сроков, не достигающих диагностических критериев МСД. Данная гипергликемия обусловлена инсулинорезистентностью и ассоциирована с классическими факторами СД 2 типа и предиабетом [28].

В России скрининг на ГСД проводится всем беременным без деления на группы и определения факторов риска. Инсулинотерапия назначается на любом сроке беременности при отсутствии компенсации на фоне диеты [3,27]. Беременность, отягощенную ГСД, относят к группе высокого риска, которая требует тщательного наблюдения, контроля со стороны врача и приверженности к терапии со стороны беременных [121]. По данным МОНИИАГ, раннее выявление гипергликемии, тщательное наблюдение и своевременное назначение инсулинотерапии приводит к сопоставимым исходам в группах раннего и позднего ГСД [13]. Есть работы, показывающие, что беременность, отягощенная ранним ГСД, ассоциирована с более высоким риском материнских и перинатальных осложнений при сравнении с беременностью с ГСД с поздним началом [41]. Существуют и другие формы СД, которые зачастую впервые выявляют в ранние сроки беременности и ошибочно классифицируют как ГСД или СД1, СД2 [34]. К ним относятся моногенные формы СД. Наиболее распространенной среди них являются MODY1,

MODY2, MODY3 [24, 48, 95, 51]. Для MODY2 *х*арактерна гипергликемия натощак 5,5-8,0 ммоль/л, которая присутствует с рождения и у женщин может быть впервые обнаружена во время обычного скрининга на ГСД в ранние сроки [33, 34]. Распространенность MODY2 в структуре впервые выявленной гипергликемии во время беременности составляет 20% для гена *GCK* и 11% для других генов [131].

ГСД в 79% случаев встречался у пациенток в возрасте 30-39 лет. У женщин с нормальной или избыточной массой тела и ожирением ГСД встречался одинаково часто (42% против 29% против 29%). Надо отметить, что не была получена статистическая разница по ИМТ у пациенток с ранним и поздним ГСД, хотя есть достаточно данных считать ИМТ ≥29,0 кг/м^2 фактором риска ранней гипергликемии. У пациенток с MODY2 преобладал ИМТ ≤25 кг/м^2 (92% против 42% беременных с ГСД, что сопоставимо с данными A. J. Chakera (2014 г.)). Отягощенная наследственность по СД (1 линия) была статистически чаще выявлена у беременных с MODY2 при сравнении с пациентками с ГСД. Хроническая артериальная гипертензия у беременных встречалась в старшей возрастной группе (35-38 лет). СПЯ встречался только у 3 пациенток (9%) с ранним ГСД, хотя статистически не было получено различий с поздним ГСД и MODY2. Одним из патогенетических звеньев СПЯ является инсулинорезистентность, которая определяет раннюю гипергликемию [28].

Частота рождения детей более 4000 г в анамнезе статистически не различалась у пациенток с ранним, поздним ГСД и MODY2. J. Harreiter (2016 г.) рассматривает данный критерий как предиктор ранней гипергликемии [60]. У пациенток с MODY2 рождение крупных детей ассоциировано с отсутствием мутации у плода [7]. Пациенты с прегестационными нарушениями углеводного обмена, СПЯ и ГСД в анамнезе реализовывали именно раннюю гипергликемию (до 24 недель), что сопоставимо с данными других исследователей [28]. ГВП натощак ≥5,5 ммоль/л статистически чаще встречалась у пациенток с мутацией в гене *GCK* при сравнении с ранним и поздним ГСД.

В зарубежной литературе есть работы, в которых описаны факторы риска

гипергликемии во время беременности или их комбинаций как предикторов назначения инсулинотерапии. Так, было показано, что возраст матери, прегестационный ИМТ, значение ГВП натощак, ГСД в анамнезе и отягощенная наследственность по СД были важными факторами прогнозирования инсулинотерапии в данную беременность [114, 49].

Таким образом, беременные на диете и инсулинотерапии с ранним и поздним ГСД статистически не различались по возрасту, ИМТ, ГВП, точкам ПГТТ (0'-60'-120'), сроку верификации гипергликемии и отягощенной наследственности по СД. При оценке факторов риска гипергликемии у беременных на инсулинотерапии при сравнении с пациентками на диете статистическая разница была получена только по одному фактору риска: прегестационному нарушению углеводного обмена. Беременные с ранней гипергликемией на инсулинотерапии статистически чаще имели в анамнезе нарушение углеводного обмена до наступления беременности (НТГ, НГН). А ИМТ >30 кг/м^2 и прегестационные нарушения углеводного обмена были независимым предиктором назначения инсулинотерапии.

Инсулинотерапия была назначена 52 беременным (86%) в группе ранней гипергликемии и 12 беременным (55%) в группе позднего ГСД. По данным МОНИКИ, в 2016 году процент назначения инсулинотерапии в одном из районов Московской области составлял 18% [5], в Санкт-Петербурге – 37% [15]. Частота назначения инсулинотерапии в Австралии составляет 52,8% [129]. А по данным израильских коллег, инсулинотерапия потребовалась в 10,8% случаев в одном исследовании и 25% в другом [85, 77].

Важно отметить, что 1 беременная (12,5%) с ранним ГСД (на диете), 1 беременная (10%) с поздним ГСД (на диете) и 3 беременных (25%) с поздним ГСД (на инсулинотерапии) не имели рассмотренных нами факторов риска гипергликемии. При отсутствии сплошного двухэтапного скрининга и проведении обследования на ГСД только у пациенток из группы риска гипергликемия во время беременности была бы пропущена.

При оценке суммарных факторов риска часто встречающимся было сочетание ИМТ ≥30 кг/м^2 и отягощенной наследственности. Таким образом, отсутствие

факторов риска не исключает ГСД и инсулинотерапию во время беременности.

Беременные с ранним началом ГСД являются группой высокого риска и ассоциированы с более высоким риском материнских и перинатальных осложнений, чем группа с поздним ГСД [28]. Перинатальная смертность, неонатальная гипогликемия выше среди беременных с ранним началом ГСД по сравнению с женщинами с поздним началом, несмотря на инсулинотерапию [103]. Есть работы, где лечение ГСД, диагностированного на ранних сроках, не улучшает исходы для матери и новорожденного по сравнению с поздним ГСД [53, 43]. В исследовании австралийских коллег, в которое вошли 4873 женщины, частота макросомии (21,8% против 20,3%, p=0,8), LGA (39,6% против 32,8%, p=0,4) и госпитализация новорожденных в отделение интенсивной терапии (38,5% против 39,7%, p=0,9) были сопоставимы в группах беременных с ранним ГСД и СД2, развившимся до беременности [121]. Это однозначно доказывает важность ранней диагностики и своевременного лечения раннего ГСД [42]. В еще одном австралийском исследовании, в которое вошли 769 беременных (17,3% с ранним и 82,7% с поздним ГСД), не была показана статистическая разница между частотой LGA, макросомии, преждевременных родов, послеродового кровотечения, преэклампсии, ПКС или ЭКС и индукции родов в группах. Авторы предполагают, что ранняя диагностика с использованием критериев IADPSG позволила в течение более длительного периода времени поддерживать нормогликемию. Также мультидисциплинарный подход и инсулинотерапия позволили снизить акушерские и перинатальные риски в группе раннего ГСД [37]. Есть исследования, подтверждающие, что хороший контроль ГСД приводит к сопоставимым результатам по проценту жировой ткани у детей, рожденных от матерей с ГСД и матерей без нарушения углеводного обмена [21].

В нашем исследовании также не было получено статистической разницы в группах раннего и позднего ГСД и MODY2 по осложнениям беременности и ранним неонатальным исходам. Не было получено корреляций между ИМТ, прибавкой массы тела во время беременности и частотой возникновения акушерских и перинатальных осложнений. Несмотря на то, что течение беременности оцени-

валось ретроспективно, все пациентки находились под тщательным наблюдением, получали рекомендации по коррекции питания со своевременным назначением инсулинотерапии при отсутствии компенсации на диете, и благодаря этому нет статистической разницы в группах. Обратная корреляция между дозой инсулина и перцентилем веса детей при рождении также обусловлена достижением компенсации за счет персонализированного подхода к беременным, достижения компенсации диетой, физическими нагрузками, подбором индивидуальной дозы инсулина в соответствии с принятой нормогликемией для беременных и, как следствие, снижением веса ребенка при рождении. Показатели перцентильной массы детей, рожденных от матерей с мутацией в гене *GCK*, статистически не отличались от показателей детей, рожденных от матерей с ранним и поздним ГСД, но статистически различались у детей, унаследовавших и неунаследовавших мутацию от матери. Все это доказывает важность проведения сплошного скрининга без деления на группы риска, диагностики раннего ГСД и поддержания нормогликемии с момента диагностики гипергликемии.

Дети из контрольной группы имели статистически больший вес при рождении в отличие от детей, рожденных от матерей с ранним ГСД, находившихся под наблюдением в МОНИИАГ. Это еще раз подтверждает важность ранней диагностики, своевременной коррекции гипергликемии диетой или инсулином.

Дети, не унаследовавшие мутацию от матери, имели статистически больший П массы тела при рождении по сравнению с новорожденными, унаследовавшими MODY2. Была выявлена тенденция к снижению П массы у детей с мутацией в гене *GCK*, чьи матери получали инсулинотерапию во время беременности. Количество детей малых для гестациононог срока и макросомией статистически не различалось у пациенток с ранним, поздним ГСД и MODY2.

На данный момент не существует четких рекомендаций по диагностике MODY во время беременности, поэтому дифференциальный диагноз MODY2 с ГСД должен быть основан прежде всего на клинических характеристиках моногенного диабета. В 2014 году A. Chakera были предложены комбинированные критерии для проведения МГИ у беременных с ГСД: ИМТ <25 кг/м^2, ГВП

натощак ≥5,5 ммоль/л (чувствительность – 68%, специфичность – 96%) [33]. Различные клинические и лабораторные критерии, а также их комбинации позволяют с большей точностью предположить мутацию в гене *GCK*, что сужает диагностический поиск и не требует проведения дорогостоящего и трудоемкого полигеномного секвенирования.

В нашем исследовании беременные с мутацией в гене *GCK* имели более высокий показатель ГВП натощак, HbA1c, были статистически моложе по сравнению с группой раннего ГСД. У беременных с MODY2 гипергликемия статистически выявлялась на более ранних сроках гестации, и им назначалась инсулинотерапия с более ранних сроков.

Так как результаты МГИ были получены либо перед родами, либо уже после, все беременные наблюдались и велись с диагнозом ГСД. Соответственно, им были выставлены целевые значения гликемии (<5,1 ммоль/л натощак и <7,0 ммоль/л через 1 час после основных приемов еды). Всем пациенткам было рекомендовано проведение ПГТТ в сроки с 6 по 12 неделю после родов с целью реклассификации углеводного обмена [3].

У пациенток с мутацией в гене *GCK* гипергликемия присутствует с рождения и на протяжении всей жизни. Оптимально, чтобы у данной когорты дифференциальный диагноз гипергликемии с проведением МГИ был проведен еще до беременности [8]. Лечение гипергликемии, обусловленной мутацией в гене *GCK,* не всегда нужно и бывает малоэффективно вне беременности [118]. Ведение же беременности и перинатальный исход у пациенток с MODY2 прямо зависит от генотипа плода.

Мутация в гене *GCK* носит аутосомно-доминантный тип наследования, и вероятность наследования мутации ребенком составляет 50%. Дети, которые наследуют мутацию, имеют такой же повышенный уровень гликемии, как и их матери, и гипергликемия не оказывает негативного влияния на вес ребенка, а применение инсулина для лечения *GCK* мутации выделяют как отдельный фактор риска рождения маловесного ребенка [115]. Если плод не унаследовал мутацию в гене *GCK*, он будет ощущать высокий уровень материнской глюкозы и увели-

чивать секрецию инсулина с формированием макросомии [34]. Дети, рожденные от матерей или отцов с MODY2, также должны направляться для подтверждения аналогичной мутации методом Сэнгера при выявлении у них гипергликемии [34].

Подтверждение данной мутации определит тактику ведения при последующих беременностях [31]. В тех случаях, когда инвазивная диагностика (кордоцентез или амниоцентез) проводится по другим генетическим показаниям (например, подозрение на врожденные пороки или хромосомные аномалии плода), с пациенткой можно обсудить вопрос о поиске аналогичной мутации у эмбриона/плода. В настоящее время уже становится доступным пренатальный неизвазивный скрининг с выделением из крови матери фетальной ДНК (примерно с 5-10 недели беременности) [110], и при подтверждении мутации у плода данная беременность ведется с учетом его генотипа [110, 90].

В настоящее время отмечается возобновление интереса врачебного мирового сообщества к совершенствованию методов прогнозирования предполагаемой массы плода, в том числе и у беременных с ГСД [34, 10]. По данным МОНИИАГ [9], существуют УЗИ-предикторы мутации в гене *GCK* у плода. Поскольку «золотым стандартом» при лечении беременных с мутацией в гене *GCK* и неизвестным генотипом у плода по-прежнему является инсулинотерапия, УЗИ-параметры роста плода (ПМП, ОЖ), начиная со второго триместра, могут являться «суррогатными» предикторами генотипа плода и, как следствие, определять оптимальные целевые уровни компенсации и выбор метода лечения. Таким образом, ведение беременности у женщин с мутацией в гене *GCK* возможно в двух вариантам (алгарит представлен в практических рекомендациях).

Первый вариант – это диетотерапия и УЗИ экспертного уровня со второго триместра беременности с обязательной перцентильной оценкой фетометрических данных, а при появлении признаков ДФ – назначение инсулинотерапии.

Второй вариант – это назначение инсулинотерапии с ранних сроков беременности под контролем УЗИ. При замедлении роста плода/уменьшения ОЖ <25П, отсутствии нарушения гемодинамики, маточно-плацентарного, плодово-плацентарного кровотока, нормального количества околоплодных вод рекомен-

дована отмена инсулинотерапии или повышение показателей целевого диапазона гликемии. Однако для определения целевого диапазона для MODY2 во время беременности требуются дальнейшие исследования [38, 33, 34, 9].

В данной работе предложена формула для диагностики MODY2 у беременных с чувствительностью 91,3% и специфичностью 94,3%, которую можно применять как самостоятельный критерий отбора на проведение МГИ, что с большей точностью позволит предположить именно мутацию в гене *GCK* для сужения диагностического поиска и отмены проведения дорогостоящего и трудоемкого полигеномного секвенирования.

Таким образом, предложенные нами критерии помогут в прогнозировании раннего ГСД, оценке риска назначения инсулинотерапии еще на этапе планирования беременности, а правильная диагностика мутации в гене *GCK* определит нашу тактику ведения пациенток во время и после беременности и даст возможность предположить генотип плода.

ВЫВОДЫ

1. Наряду с классическими факторами риска развития ГСД предикторами ранней гипергликемии являются ГСД в анамнезе (18%), а также НГН, НТГ (23%), которые в свою очередь также являются независимыми предикторами инсулинотерапии при беременности (21,9%).

2. В группах с ранним и поздним началом ГСД при адекватном наблюдении частота акушерских и перинатальных осложнений были сопоставимы: преклампсия (8% и 0%), малый для гестационного срока плод (13% и 14%), макросомия (22% и 36%), ЭКС (5% и 18%), перевод ребенка на второй этап выхаживания (8% и 0%).

3. Распространенность мутации в гене *GCK* (MODY2) в структуре впервые выявленной гипергликемии во время беременности составляет 20%. Его фенотипическими и лабораторными предикторами являются: нормальный ИМТ (<25 кг/м^2) и гипергликемия ≥5,5 ммоль/л, диагностированная до 10 недель гестации.

4. Мутация в гене *GCK* (MODY2) у матери влияет на рост плода. Назначение инсулинотерапии замедляет его при наследовании идентичной мутации от матери, что требует повышения целевого уровня гликемии у матери или отмены инсулинотерапии.

5. Своевременное выявление женщин с мутацией в гене *GCK* (MODY2) в структуре впервые выявленной гипергликемии необходимо для персонифицированного подхода к ведению беременности с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе планирования беременности следует выделять группы наиболее высокого риска по развитию гипергликемии во время беременности, к которым относятся женщины >30 лет с прегестационным ИМТ >30 кг/м^2 и отягощенной наследственностью по СД и ГСД в анамнезе. Данных пациенток необходимо направлять на проведение ПГТТ.

2. При выявлении ГСД женщины с ИМТ <25 кг/ м^2 и ГВП натощак ≥5,5 ммоль/л должны быть направлены на проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутации в гене *GCK* (MODY2).

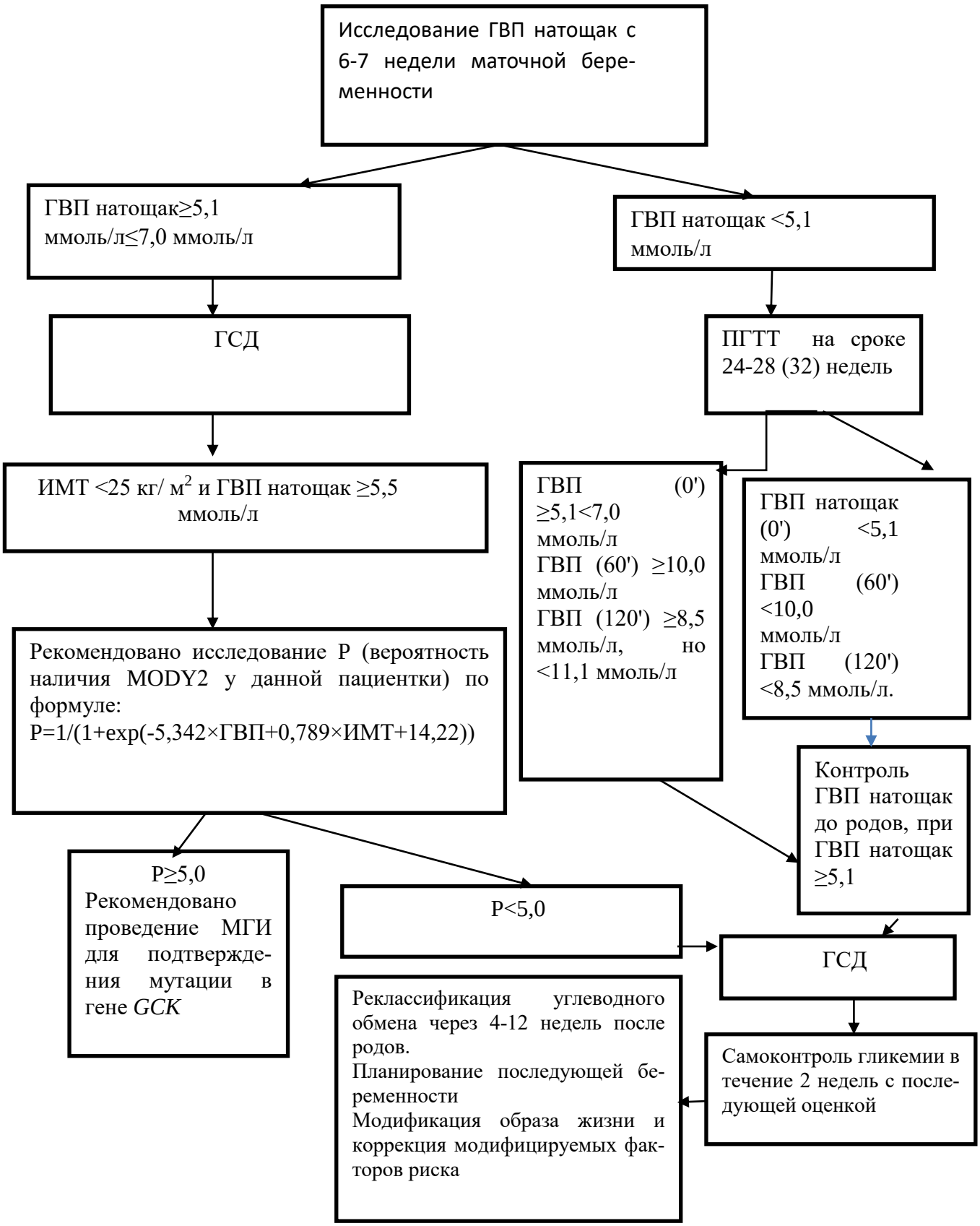
3. Ведение беременности у женщин с мутацией в гене *GCK* (MODY2) возможно в двух вариантах:

I. Назначение диетотерапии и УЗИ экспертного уровня со второго триместра беременности с обязательной перцентильной оценкой фетометрических данных, а при появлении признаков ДФ – назначение инсулинотерапии.

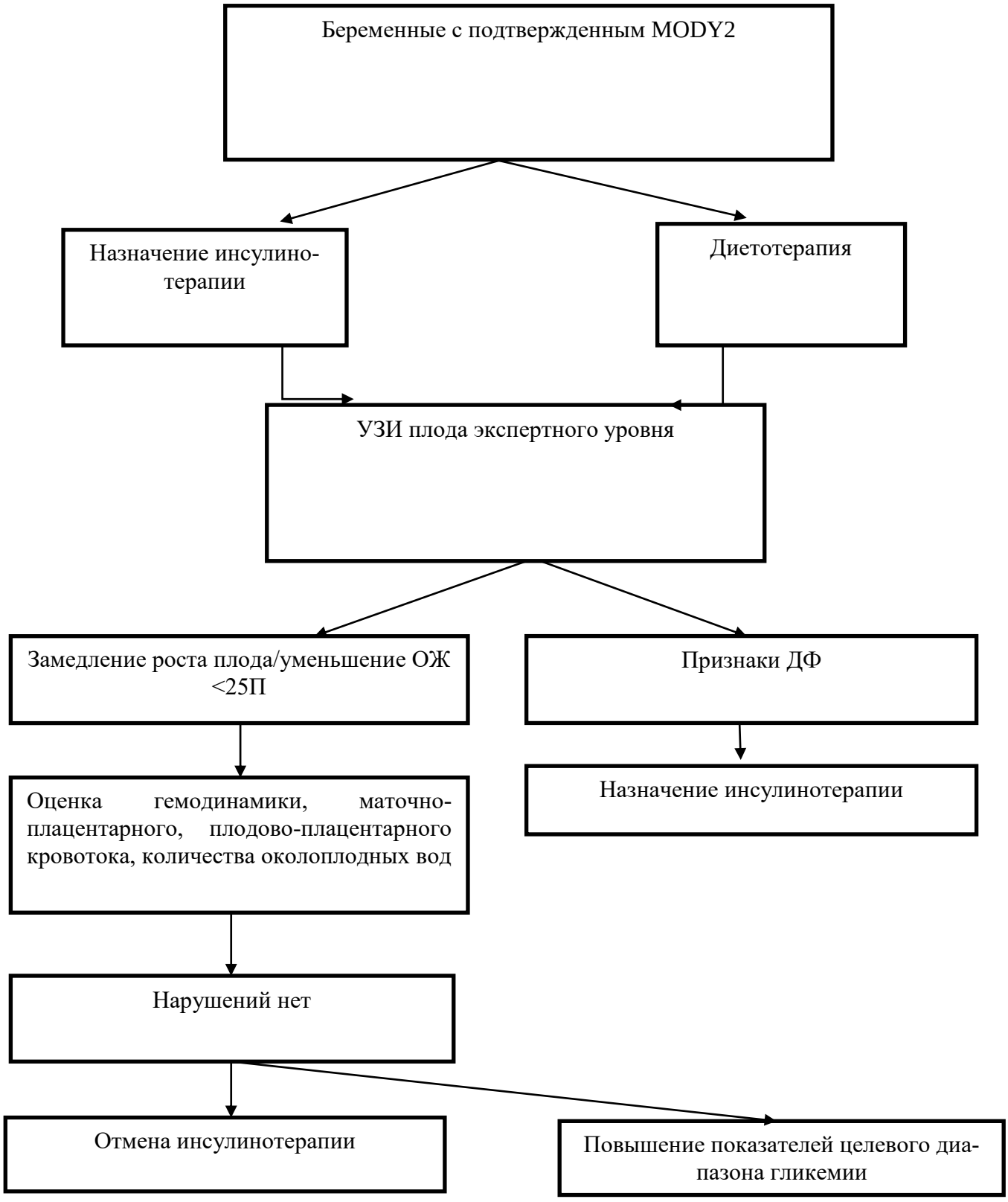
II. Назначение инсулинотерапии с ранних сроков беременности под контролем УЗИ. При замедлении роста плода/уменьшения ОЖ <25П, сопутствующем отсутствии нарушения гемодинамики в фетоплацентарном комплексе плода и нормальном количестве околоплодных вод рекомендованы отмена инсулинотерапии или повышение показателей целевого диапазона гликемии.

4. Женщина с мутацией в гене *GCK* (MODY2) должна получить рекомендации по подтверждению у ребенка идентичной мутации методом Сэнгера при выявлении у него гипергликемии с целью дифференциального подхода к его лечению.

Алгоритм выявления MODY2 в структуре раннего ГСД



Алгоритм ведения беременных с MODY2



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе

БПР – бипариетальный размер

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПР – врожденный порок развития

ГВП – глюкоза венозной плазмы

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДБ – длина бедренной кости

ДГ – диаметр головы

ДЖ – диаметр живота

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДФ – диабетическая фетопатия

ИМТ – индекс массы тела

МГИ – молекулярно-генетическое исследование

МСД – манифестный сахарный диабет

НГН – нарушение гликемии натощак

НМГ – непрерывное мониторирование глюкозы

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОГ – окружность головы

ОЖ – окружность живота

П – перцентиль

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПЖК – подкожно-жировая клетчатка

ПКС – плановое кесарево сечение

ПМП – предполагаемая масса плода

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКС – экстренное кесарево сечение

ADA – American Diabetes Association

ADIPS – Australasian Diabetes in Pregnancy Society

ATTD – International Conference on Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, Конгресс по передовым технологиям и лечению диабета

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists

CONCEPTT – Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes

CV – коэффициент вариации

DCCT – Diabetes Control and Complications Study

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics

GAD – glutamic acid decarboxylase antibodies

GCK – glucokinase

GLUT-1 – транспортер глюкозы первого типа

GLUT-3 – транспортер глюкозы третьего типа

HAPO – Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

HAPO FUS – Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study

HbA1c – гликированный гемоглобин

HNF1A – Hepatocyte nuclear factor 1

HNF4A – Hepatocyte nuclear factor 4

IA-2 – cytoplasmic islet cell antibody 512

IADPSG – International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel

ICA – islet cell antibodies

IDF – International Diabetes Federation

LGA – большой гестационный возраст

MAGE – mean amplitude of glycemic excursions

MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young

MTHFR – Метилентетрагидрофолатредуктаза

NDDG– National Diabetes Data Group

NGSP – National Glycohemoglobin Standartization Program

NISE – National Institute for Health and Care Exellence

NPV – отрицательная прогностическая ценность

PAI – уровень ингибитора активатора плазминогена

PPV – положительная прогностическая ценность

SD – Standard deviation, степень разброса значений гликемии

SGA – малый гестационный возраст

TIR –Time in Range

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде: клинические рекомендации (протоколы лечения) – Москва, 2016. – 72 с.

2. Гиоева О.А., Зубкова Н.А., Тихонович Ю.В., Петров В.М., Васильев Е.В., Кияев А.В., Черных Л.Г., Полляк О.Ю., Юсупова А.Р., Тюльпаков А.Н. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY с дигенным и олигогенным наследованием, выявленных по результатам высокопроизводительного параллельного секвенирования. Проблемы эндокринологии. [Электронный ресурс]. – Москва, 2016. – №62(6) – С.20-27. Режим доступа: https://doi.org/10.14341/probl201662620-27.

3. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус: «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Сахарный диабет. [Электронный ресурс]. – 2012. – Т.15. – №4. – С.4-10. – Режим доступа: https://doi.org/10.14341/2072-0351-553.

4. Дерябина, Е. Г. Старая и новая концепции гестационного сахарного диабета: влияние на распространенность и перинатальные исходы / Е. Г. Дерябина // Сахарный диабет – пандемия XXI: сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием, Москва, 28.02-3.03.2018, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». – М.: УП Принт, 2018. – С. 398.

5. Древаль, А. В. Гестационный сахарный диабет (по материалам скринингового исследования в Московской области) [Электронный ресурс] / А. В. Древаль, Т. П. Шестакова, И. В. Бунак // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44. – № 4. – С. 406-413. – Режим доступа: https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-406.

6. Жуковец И.В., Леваков С.А., Лещенко О.Я. Факторы риска гестационного сахарного диабета. Акушерство и гинекология [Электронный ресурс]. –

2019. – №5. – С.57-62. – Режим доступа: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.57-62.

7. Зубкова Н.А., Бурумкулова Ф.Ф., Улятовская В.И., Петрухин В.А., Плеханова М.А., Панов А.Е., Будыкина Т.С., Макрецкая Н.А., Тюльпаков А.Н. Весо-ростовые показатели детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, обусловленным мутациями в гене глюкокиназы. Сахарный диабет. [Электронный ресурс]. – 2018. – №21(2) – С.92-98. – Режим доступа: https://doi.org/10.14341/DM9429.

8. Зубкова Н.А., Гиоева О.А., Тихонович Ю.В., Петров В.М., Васильев Е.В., Тюльпаков А.Н., Дедов И.И. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленного мутациями в генах GCK, HNF1A, HNF4A: World Journal of Personalized Medicine. – 2017. – №1(1) – С.40-48.

9. Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Панов А.Е., Плеханова М.А., Улятовская В.И., Зубкова Н.А., Тюльпаков А.Н. Ультразвуковые предикторы формирования макросомии при гестационном сахарном диабете. Сахарный диабет. [Электронный ресурс]. – 2019. –№22(4) – С.358-366. – Режим доступа: https://doi.org/10.14341/DM10109.

10. Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии. [Электронный ресурс]. – 2019. – № 7 (162) – С.19–23. Режим доступа: Доктор.Ру, https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-162-7-19-23.

11. Неонатология: национальное руководство/ под ред. Н.Н. Володина: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.

12. Плеханова М.А., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Будыкина Т.С., Панов А.Е. Вариабельность глюкозы у беременных с впервые выявленной гипергликемией: альманах клинической медицины. [Электронный ресурс]. – 2020. – №48(7) – С.469-475. – Режим доступа: https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-069.

13. Плеханова М.А., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Панов А.Е., Бу-

дыкина Т.С., Лысенко С.Н., Троицкая М.В., Засыпкина О.С. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с ранним и поздним выявлением гестационного сахарного диабета [Электронный ресурс]: Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – №21(2) – С.44-49. – Режим доступа: https://doi.org/10.17116/rosakush20212102144.

14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA – М.: МедиаСфера, 2002. – С.305.

15. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей / под ред. Э. К. Айламазяна. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2019. – С.115.

16. Agardh C. D., Aberg A., and Norden N. E., “Glucose levels and insulin secretion during a 75 g glucose challenge test in normal pregnancy,” Journal of Internal Medicine, vol. 240, no. 5, pp. 303–309, 1996

17. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J et al. Gestational diabetes: a reappraisal of HbA1c as a screening test. Acta Obstet Gynecol Scand2005;84:1159–63. 10.1111/j.0001-6349.2005.00650.x

18. Agarwal MM, Hughes PF, Punnose J et al. Gestational diabetes screening of a multiethnic, high-risk population using glycated proteins. Diabetes Res Clin Pract 2001;51:67–73. 10.1016/S0168-8227(00)00206-0

19. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes – 2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S13–27; DOI:10.2337/dc18-S002., article S11, 2017

20. Association, A.D., Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. 2020.

21. Au CP, Raynes-Greenow CH, Turner RM, Carberry AE, Jeffery HE. Body composition is normal in term infants born to mothers with well-controlled gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013 Mar;36(3):562-4. doi: 10.2337/dc12-1557. Epub 2012 Dec 6.

22. Barbour A., McCurdy C. E., Hernandez T. L., Kirwan J. P., Catalano P. M. and Friedman J. E., “Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes,” Diabetes Care, vol. 30, Supplement 2, pp. S112–S119, 2007

23. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle FJ 3rd, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019 Aug;42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028. Epub 2019 Jun 8.

24. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Endocrinology of pregnancy: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. Eur J Endocrinol. 2016;174(2):R43-51. doi: 10.1530/EJE-15-0378

25. Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Panahi MH, Vaismoradi M. The Effect of Mild Gestational Diabetes Mellitus Treatment on Adverse Pregnancy Outcomes: A Systemic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Mar 26;12:640004. doi: 10.3389/fendo.2021.640004.

26. Bitterman, O., Tinto, N., Franzese, A. et al. Glucokinase deficit and birthweight: does maternal hyperglycemia always meet fetal needs?. Acta Diabetol 55, 1247–1250 (2018). https://doi.org/10.1007/s00592-018-1198-8

27. Blum AK. Insulin Use in Pregnancy: An Update. Diabetes Spectr. 2016 May;29(2):92-7. doi: 10.2337/diaspect.29.2.92. Erratum in: Diabetes Spectr. 2016 Aug;29(3):191.

28. Boriboonhirunsarn D, Kasempipatchai V. Incidence of large for gestational age infants when gestational diabetes mellitus is diagnosed early and late in pregnancy. J Obstet Gynaecol Res. 2016 Mar;42(3):273-8. doi: 10.1111/jog.12914. Epub 2015 Dec 23

29. Bozkurt L, Göbl CS, Pfligl L, Leitner K, Bancher-Todesca D, Luger A, Baumgartner-Parzer S, Pacini G, Kautzky-Willer A. Pathophysiological characteristics and effects of obesity in women with early and late manifestation of gestational diabetes diagnosed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Mar;100(3):1113-20. doi: 10.1210/jc.2014-4055. Epub 2015 Jan 9.

30. Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples: why it matters. Clin Chem 2009;55:850–2

31. Calcaterra V, Zanfardino A, Zuccotti GV, Iafusco D. Maternal or Paternal Diabetes and Its Crucial Role in Offspring Birth Weight and MODY Diagnosis. Metabolites. 2020 Sep 28;10(10):387. doi: 10.3390/metabo10100387.

32. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. Am J Physiol. 1993 Jan;264(1 Pt 1):E60-7. doi: 10.1152/ajpendo.1993.264.1.E60.

33. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. Diabetes Care. 2014;37(5):1230-6. doi: 10.2337/dc13-2248. Epub 2014 Feb 18.

34. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, Shepherd MH, Shields B, Ellard S, Hattersley AT. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. Diabetes Care. 2015 Jul;38(7):1383-92. doi: 10.2337/dc14-2769

35. Chakera, A.J. Antenatal Diagnosis of Fetal Genotype Determines if Maternal HyperglycemiaDue to a Glucokinase Mutation Requires Treatment // A.J. Chakera, V.L. Carleton, S. Ellar // Diabetes care. – 2012. – Vol. 35. – P. 1832-1834.

36. Chen Q, Wei J, Tong M, Yu L, Lee AC, Gao YF, Zhao M. Associations between body mass index and maternal weight gain on the delivery of LGA infants in Chinese women with gestational diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2015 Nov-Dec;29(8):1037-41. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.08.017. Epub 2015 Aug 22.

37. Clarke E, Cade TJ, Brennecke S. Early Pregnancy Screening for Women at High-Risk of GDM Results in Reduced Neonatal Morbidity and Similar Maternal Outcomes to Routine Screening. J Pregnancy. 2020 Jan 29;2020:9083264. doi: 10.1155/2020/9083264.

38. Colom, C. Maturity onset diabetes of the young and pregnancy /C. Colom, R. Corcoy // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol. 24. – P. 605–615

39. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, Interdonato ML, Pintaudi B, Di Benedetto A. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. Diabetes Metab. 2012 Nov;38(5):458-61. doi: 10.1016/j.diabet.2012.03.006. Epub 2012 May 15.

40. Corrado F, Pintaudi B, D'Anna R, Santamaria A, Giunta L, Di Benedetto A. Perinatal outcome in a Caucasian population with gestational diabetes and preexisting diabetes first diagnosed in pregnancy. Diabetes Metab. 2016 Apr;42(2):122-5. doi: 10.1016/j.diabet.2015.11.007. Epub 2015 Dec 21.

41. Cosson E, Carbillon L, Valensi P. High Fasting Plasma Glucose during Early Pregnancy: A Review about Early Gestational Diabetes Mellitus. J Diabetes Res. 2017;2017:8921712. doi: 10.1155/2017/8921712. Epub 2017 Oct 1

42. Cosson E, Vicaut E, Berkane N, Cianganu TL, Baudry C, Portal JJ, Boujenah J, Valensi P, Carbillon L. Prognosis associated with initial care of increased fasting glucose in early pregnancy: A retrospective study. Diabetes Metab. 2021 May;47(3):101197. doi: 10.1016/j.diabet.2020.08.007. Epub 2020 Oct 8.

43. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2005 Jun 16;352(24):2477-86. doi: 10.1056/NEJMoa042973. Epub 2005 Jun 12.

44. Dahanayaka, N., Agampodi, S., Ranasinghe, O., Jayaweera, P., Wickramasinghe, W., Adhikari, A., Chathurani, H. and Dissanayaka, U., 2012. Inadequacy of the risk factor based approach to detect gestational diabetes mellitus.Ceylon Medical Journal, 57(1), pp.5–9. DOI: http://doi.org/10.4038/cmj.v57i1.4193.

45. den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. Hum Mutat. 2000;15(1):7-12. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200001)15:1<7::AID-HUMU4>3.0.CO;2-N. Erratum in: Hum Mutat 2002 Nov;20(5):403.

46. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Mar;103(3):341–63. in Pregnancy, 2013

47. Dickens LT, Letourneau LR, Sanyoura M, Greeley SAW, Philipson LH, Naylor RN. Management and pregnancy outcomes of women with GCK-MODY enrolled in the US Monogenic Diabetes Registry. Acta Diabetol. 2019 Apr;56(4):405-411. doi: 10.1007/s00592-018-1267-z. Epub 2018 Dec 11

48. Doddabelavangala Mruthyunjaya M, Chapla A, Hesarghatta Shyamasunder A, Varghese D, Varshney M, Paul J, Inbakumari M, Christina F, Varghese RT, Kuruvilla KA, V Paul T, Jose R, Regi A, Lionel J, Jeyaseelan L, Mathew J, Thomas N. Comprehensive Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) Gene Screening in Pregnant Women with Diabetes in India. PLoS One. 2017 Jan 17;12(1):e0168656. doi: 10.1371/journal.pone.0168656.

49. Domanski G, Lange AE, Ittermann T, Allenberg H, Spoo RA, Zygmunt M, Heckmann M. Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study. BMC Pregnancy Childbirth. 2018 Sep 10;18(1):367. doi: 10.1186/s12884-018-2005-9.

50. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M, Perez N, Herraiz MA, Izquierdo N, Rubio MA, Runkle I, Pérez-Ferre N, Cusihuallpa I, Jiménez S, García de la Torre N, Fernández MD, Montañez C, Familiar C, Calle-Pascual AL. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. Diabetes Care. 2014 Sep;37(9):2442-50. doi: 10.2337/dc14-0179. Epub 2014 Jun 19

51. Ellard S, Beards F, Allen LI, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. Dia Siddiqui S betologia. 2000;43(2):250–253. doi:10.1007/s0,01250050038Siddiqui

52. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group (2008) Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. Diabetologia 51 (4): 546–553

53. Fadl HE, Gärdefors S, Hjertberg R, Nord E, Persson B, Schwarcz E, Åman J, Östlund IK, Hanson US. Randomized controlled study in pregnancy on treatment of marked hyperglycemia that is short of overt diabetes. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Nov;94(11):1181-7. doi: 10.1111/aogs.12717. Epub 2015 Aug 29.

54. Fajans SS, Bell GI. Mody. Diabetes Care. 2011;34(8):1878-1884. doi:10.2337/dc11-0035

55. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al.; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet 2017; 390:2347–2359

56. Flack JR, Ross GP, Cheung NW. GCK monogenic diabetes and gestational diabetes: possible diagnosis on clinical grounds. Diabet Med. 2015 Dec;32(12):1596-601. doi: 10.1111/dme.12830. Epub 2015 Jul 2.

57. Fuller KP, Borgida AF. Gestational diabetes mellitus screening using the one-step versus two-step method in a high-risk practice. Clin Diabetes. 2014 Oct;32(4):148-50. doi: 10.2337/diaclin.32.4.148. PMID: 25646939; PMCID: PMC4220599. 25, 27Fuller KP, Borgida AF. Gestational diabetes mellitus screening using the one-step versus two-step method in a high-risk practice. Clin Diabetes. 2014 Oct;32(4):148-50. doi: 10.2337/diaclin.32.4.148.

58. Griffiths RJ, Vinall PS, Stickland MH et al. Haemoglobin A1c levels in normal and diabetic pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol1987;24:195–200. 10.1016/0028-2243(87)90018-9

59. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. Br Med Bull. 2001;60:5-20. doi: 10.1093/bmb/60.1.5

60. Harreiter J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, Adelantado JM, Devlieger R, van Assche A, Galjaard S, Damm P, Mathiesen ER, Jensen DM, Andersen LL, Dunne F, Lapolla A, Dalfra MG, Bertolotto A, Mantaj U, Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Hill D, Jelsma JG, Snoek FJ, Worda C, Bancher-Todesca D, van Poppel MN, Kautzky-Willer A; DALI Core Investigator group. IADPSG and WHO 2013 Gestational Diabetes Mellitus Criteria Identify Obese Women With Marked Insulin Resistance in Early Pregnancy. Diabetes Care. 2016 Jul;39(7):e90-2. doi: 10.2337/dc16-0200. Epub 2016 May 10.

61. Hawkins JS, Lo JY, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Diet-treated gestational diabetes mellitus: comparison of early vs routine diagnosis. Am J Obstet Gynecol. 2008 Mar;198(3):287.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.11.049.

62. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA (2011) Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? Diabetes Care 34: 1660–1668

63. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. Diabetes Care. 2007 Sep;30(9):2287-92. doi: 10.2337/dc06-2361. Epub 2007 May 22. PMID: 17519427.

64. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynaecol Obstet. 2015 Oct;131 Suppl 3:S173-211; DOI:10.1016/S0020-7292(15)30007-2

65. Hughes RC, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c ≥5.9% (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care. 2014 Nov;37(11):2953-9. doi: 10.2337/dc14-1312. Epub 2014 Sep 4. PMID: 25190675.

66. Huhn E., Massaro N., Streckeisen S., et al. Fourfold increase in prevalence of gestational diabetes mellitus after adoption of the new International Association of

Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria. Journal of Perinatal Medicine. 21016. 45(3). 359-366. doi:10.1515/jpm-2016-0099

67. Hung TH, Hsieh TT. The effects of implementing the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria for diagnosing gestational diabetes on maternal and neonatal outcomes. PLoS One. 2015 Mar 10;10(3):e0122261. doi: 10.1371/journal.pone.0122261.

68. International Diabetes Federation.*IDF Diabetes Atlas, 9th edn.* Brussels,Belgium: International Diabetes Federation, 2019.

69. Immanuel J, Simmons D (2017) Screening and treatment for early-onset gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Curr Diabetes Rep 17(11):115. https://doi.org/10.1007/s11892-017-0943-7.

70. Immanuel J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, Adelantado JM, Devlieger R, Lapolla A, Dalfra MG, Bertolotto A, Harreiter J, Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Dunne FP, Damm P, Mathiesen ER, Jensen DM, Andersen LLT, Hill DJ, Jelsma JGM, Snoek FJ, Scharnagl H, Galjaard S, Kautzky-Willer A, VAN Poppel MNM. Performance of early pregnancy HbA_{1c} for predicting gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in obese European women. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Oct;168:108378. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108378. Epub 2020 Aug 21.

71. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiler JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. 2010 Mar;33(3):676-82. doi: 10.2337/dc09-1848.

72. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels,Belgium: International Diabetes Federation, 2019

73. Jarrett RJ: Reflections on gestational diabetes. Lancet 1981;28:1220–1221

74. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 2:14-20. doi: 10.1159/000371628. Epub 2015 Jun 2.

75. Khalafallah A, Phuah E, Al-Barazan AM, Nikakis I, Radford A, Clarkson W, Trevett C, Brain T, Gebski V, Corbould A. Glycosylated haemoglobin for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. BMJ Open. 2016 Apr 4;6(4):e011059. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011059

76. Kong JM, Lim K, Thompson DM. Evaluation of the International Association of the Diabetes In Pregnancy Study Group new criteria: gestational diabetes project. Can J Diabetes. 2015 Apr;39(2):128-32. doi: 10.1016/j.jcjd.2014.09.007. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25523181. 22, 30

77. Kouhkan A, Baradaran HR, Hosseini R, Arabipoor A, Moini A, Pirjani R, Khajavi A, Khamseh ME. Assisted conception as a potential prognostic factor predicting insulin therapy in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. Reprod Biol Endocrinol. 2019 Oct 27;17(1):83. doi: 10.1186/s12958-019-0525-4.

78. Lachance CH. Practical aspects of monogenic diabetes: A clinical point of view. Can J Diabetes 2016;40:368–375. doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.11.004

79. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med. 2009;361:1339–48

80. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM Gestational diabetes: the consequences of not treating.Am J Obstet Gynecol. 2005 Apr; 192(4):989-97

81. Lawlor DA, Fraser A, Lindsay RS, Ness A, Dabelea D, Catalano P, Davey Smith G, Sattar N, Nelson SM. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort. Diabetologia. 2010 Jan;53(1):89-97. doi: 10.1007/s00125-009-1560-z. Epub 2009 Oct 20.

82. Lehto, M., Wipemo, C., Ivarsson, S.A., et al. High frequency of mutations in MODY and mitochondrial genes in Scandinavian patients with familial early-onset diabetes. Diabetologia, 1999. 42: 1131-1137.

83. Liu X, Chen Y, Zhou Q, Shi H, Cheng WW. Utilization of International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria vs. a two-step approach to

screening for gestational diabetes mellitus in Chinese women with twin pregnancies. Diabet Med. 2015 Mar;32(3):367-73. doi: 10.1111/dme.12636. Epub 2014 Dec 12.

84. Meltzer SJ, Snyder J, Penrod JR, Nudi M, Morin L. Gestational diabetes mellitus screening and diagnosis: a prospective randomised controlled trial comparing costs of one-step and two-step methods. BJOG. 2010 Mar;117(4):407-15. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02475.x. Epub 2010 Jan 26.

85. Meshel S, Schejter E, Harel T, Maslovitz S, Germez N, Elimelech B, Cohen B, Azuri J. Can we predict the need for pharmacological treatment according to demographic and clinical characteristics in gestational diabetes? J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(13):2062-6. doi: 10.3109/14767058.2015.1077225. Epub 2015 Aug 28.

86. Metzger B. E., Gabbe S. G., Persson B., et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676–682. doi: 10.2337/dc09-1848.

87. Metzger B. E., Ravnikar V., Vileisis R. A. and N. Freinkel, ""Accelerated starvation" and the skipped breakfast in late normal pregnancy," The Lancet, vol. 319, no. 8272, pp. 588– 592, 1982

88. Misra S, Dornhorst A. Gestational diabetes mellitus: primum non nocere. Diabetes Care. 2012 Sep;35(9):1811-3. doi: 10.2337/dc12-0689.

89. Moller, A.M., Dalgaard, L.T., Pociot, F., et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1a gene in Caucasian families originally classified as having type 1 diabetes. Diabetologia, 1998. 41: 1528-1531.

90. Monsonego S, Clark H, Karovitch A, O'Meara P, Shaw T, Malcolm J. Management and Outcomes of Maturity-Onset Diabetes of the Young in Pregnancy. Can J Diabetes. 2019 Dec;43(8):647-654. doi: 10.1016/j.jcjd.2019.07.004. Epub 2019 Aug 2.

91. Moses RG. HbA1c and the diagnosis of gestational diabetes mellitus—a test whose time has not yet come. Diabetes Res Clin Pract2012;98:3–4. 10.1016/j.diabres.2012.05.016

92. Nahavandi S, Price S, Sumithran P, Ekinci EI. Exploration of the shared pathophysiological mechanisms of gestational diabetes and large for gestational age offspring. World J Diabetes. 2019 Jun 15;10(6):333-340. doi: 10.4239/wjd.v10.i6.333.

93. Nankervis A, McIntyre H, Moses R, Ross G, Callaway L, Porter C, et al. ADIPS Consensus Guidelines for the Testing and Diagnosis of Hyperglycaemia in Pregnancy in Australia and New Zealand. Society ADiP, editor; 2014

94. NICE. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2015

95. Okruszko A, Kinalski M, Kuźmicki M, Mirończuk K, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Kinalska I, Kretowski A. Mutacje genu glukokinazy w cukrzycy ciezarnych w populacji polskiej. Prognozowanie ryzyka rozwoju cukrzycy po ciazy [Glucokinase gene mutations in gestational diabetes in Polish population. Prediction of diabetes mellitus development after delivery]. Przegl Lek. 2007;64(6):401-5. Polish.

96. Oriot P, Selvais P, Radikov J, Jacobs JL, Gilleman U, Loumaye R, Fernandez C. Assessing the incidence of gestational diabetes and neonatal outcomes using the IADPSG guidelines in comparison with the Carpenter and Coustan criteria in a Belgian general hospital. Acta Clin Belg. 2014 Jan-Feb;69(1):8-11. doi: 10.1179/0001551213Z.0000000004.

97. Park S, Kim S-H. Women with rigorously managed overt diabetes during pregnancy do not experience adverse infant outcomes but do remain at serious risk of postpartum diabetes. Endocr J. 2015;62:319–27

98. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. PLoS Med. 2007;4(4):e118.https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040118

99. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2018 Oct 26;19(11):3342. doi: 10.3390/ijms19113342.

100. Pollak A, Brehm R, Havelec L et al. Total glycosylated hemoglobin in mothers of large-for-gestational-age infants: a postpartum test for undetected maternal diabetes? Biol Neonate 1981;40:129–35. 10.1159/000241481

101. Raets L, Beunen K, Benhalima K. Screening for Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: What Is the Evidence? J Clin Med. 2021 Mar 18;10(6):1257. doi: 10.3390/jcm10061257.

102. Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, Khan KS, Hitman GA, Thangaratinam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. Diabetologia. 2016 Jul;59(7):1403-1411. doi: 10.1007/s00125-016-3927-2. Epub 2016 Apr 13.

103. Roeder HA, Moore TR, Wolfson MT, Gamst AC, Ramos GA. Treating hyperglycemia in early pregnancy: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol MFM. 2019 Mar;1(1):33-41. doi: 10.1016/j.ajogmf.2019.03.003. Epub 2019 Mar 14.

104. Rudland VL, Hinchcliffe M, Pinner J, Cole S, Mercorella B, Molyneaux L, Constantino M, Yue DK, Ross GP, Wong J. Identifying Glucokinase Monogenic Diabetes in a Multiethnic Gestational Diabetes Mellitus Cohort: New Pregnancy Screening Criteria and Utility of HbA1c. Diabetes Care. 2016 Jan;39(1):50-2. doi: 10.2337/dc15-1001. Epub 2015 Jun 24.

105. Sacks D.A., Hadden D.R., Maresh M., et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaboratingcenters based on IADPSG consensus panel–recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care. 2012. 35. 526-528

106. Sapienza AD, Francisco RP, Trindade TC, Zugaib M. Factors predicting the need for insulin therapy in patients with gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2010 Apr;88(1):81-6. doi: 10.1016/j.diabres.2009.12.023. Epub 2010 Jan 13.

107. Sarah E. Siegelaar, Frits Holleman, Joost B. L. Hoekstra, J. Hans DeVries, Glucose Variability; Does It Matter?, Endocrine Reviews, Volume 31, Issue 2, 1 April 2010, Pages 171–182, https://doi.org/10.1210/er.2009-0021

108. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J, Lawrence JM, Lebenthal Y, Brickman WJ, Clayton P, Ma RC, McCance D, Tam WH, Catalano PM, Linder B,

Dyer AR, Lowe WL Jr, Metzger BE; HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group; HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. Diabetes Care. 2019 Mar;42(3):381-392. doi: 10.2337/dc18-2021. Epub 2019 Jan 7

109. Scifres C. M., Abebe K. Z., Jones K. A., "Gestational Diabetes Diagnostic Methods (GD2M) pilot randomized trial," Maternal and Child Health Journal, vol. 19, no. 7, pp. 1472–1480, 2014

110. Sénat MV, Affres H, Letourneau A et al (2018) Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial. JAMA 319(17):1773–1780

111. Sevket O, Ates S, Uysal O, Molla T, Dansuk R, Kelekci S. To evaluate the prevalence and clinical outcomes using a one-step method versus a two-step method to screen gestational diabetes mellitus. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Jan;27(1):36-41. doi: 10.3109/14767058.2013.799656. Epub 2013 May 30. PMID: 23617557.

112. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. Diabetologia. 2012;55(5):1265–1272. doi:10.1007/s00125-011-2418-8

113. Siddiqui S , Waghdhare S, Gopi S, et al. GCK Gene Screening and Association of GCK Variants With Gestational Diabetes in North Indian Population. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2018;11:1179551418806896. Published 2018 Oct 26. doi:10.1177/1179551418806896

114. Souza ACRLA, Costa RA, Paganoti CF, Rodrigues AS, Zugaib M, Hadar E, Hod M, Francisco RPV. Can we stratify the risk for insulin need in women diagnosed early with gestational diabetes by fasting blood glucose? J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Jun;32(12):2036-2041. doi: 10.1080/14767058.2018.1424820. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29301456

115. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE et al. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol.2001;185(1):240-1. doi:10.1067/mob.2001.113127

116. Spyer G, Macleod KM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. Diabet Med. 2009 Jan;26(1):14-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02622.x. PMID: 19125755.

117. Steele AM, Wensley KJ, Ellard S, Murphy R, Shepherd M, Colclough K, Hattersley AT, Shields BM (2013) Use of HbA1c in the identifcation of patients with hyperglycaemia caused by a Archives of Gynecology and Obstetrics 1 3 glucokinase mutation: observational case control studies. PLoS ONE 8(6):e65326

118. Stride A, Shields B, Gill-Carey O et al. (2014) Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. Diabetologia 57(1):54–56. 10.1007/s00125-013-3075-x

119. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. Diabetologia 2002;45:427–435pmid:11914749. Pearson ER, Velho G, Clark P, et al. beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1alpha and glucokinase mutations. Diabetes 2001;50(Suppl. 1):S101–S107

120. Sugiyama T, Saito M, Nishigori H, Nagase S, Yaegashi N, Sagawa N, et al. Comparison of pregnancy outcomes between women with gestational diabetes and overt diabetes first diagnosed in pregnancy: A retrospective multi-institutional study in Japan. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103:20–5. doi: 10.1016/j.diabres.2013.10.020

121. Sweeting AN, Ross GP, Hyett J, Molyneaux L, Constantino M, Harding AJ, Wong J. Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment. Diabetes Care. 2016 Jan;39(1):75-81. doi: 10.2337/dc15-0433. Epub 2015 Dec 8.

122. Urbanová J, Brunerová L, Nunes M, Brož J. Identification of MODY among patients screened for gestational diabetes: a clinician's guide. Arch Gynecol Ob-

stet. 2020 Aug;302(2):305-314. doi: 10.1007/s00404-020-05626-y. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32495018.

123. Velho G, Hattersley AT, Froguel P. Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY2) kindred but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity. Diabetologia. 2000;43(8):1060-1063. doi: 10.1007/s001250051490

124. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papageorghiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Gravett MG, Purwar M, Frederick IO, Noble AJ, Pang R, Barros FC, Chumlea C, Bhutta ZA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet. 2014 Sep 6;384(9946):857-68. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6

125. Wang J, Pan L, Liu E, Liu H, Liu J, Wang S, Guo J, Li N, Zhang C, Hu G. Gestational diabetes and offspring's growth from birth to 6 years old. Int J Obes (Lond). 2019 Apr;43(4):663-672. doi: 10.1038/s41366-018-0193-z. Epub 2018 Sep 4.

126. Wei YM, Yang HX, Zhu WW, Yang HY, Li HX, Kapur A. Effects of intervention to mild GDM on outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015 May;28(8):928-31. doi: 10.3109/14767058.2014.937697. Epub 2014 Jul 28.

127. WHO Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO; 2006 ADA Standards of medical care in diabetes—2010. Diabetes Care 2010;33(Suppl. 1):S11–61

128. Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, Flack JR. The clinical significance of overt diabetes in pregnancy. Diabet Med. 2013;30:468–474

129. Wong VW, Jalaludin B. Gestational diabetes mellitus: who requires insulin therapy? Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2011 Oct;51(5):432-6. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01329.x. Epub 2011 Jul 5.

130. World Health Organization and International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report

of a WHO/IDF Consultation. Geneva; 2016. Available at: https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/

131. Zubkova N, Burumkulova F, Plechanova M, Petrukhin V, Petrov V, Vasilyev E, Panov A, Sorkina E, Ulyatovskaya V, Makretskaya N, Tiulpakov A. High frequency of pathogenic and rare sequence variants in diabetes-related genes among Russian patients with diabetes in pregnancy. Acta Diabetol. 2019 Apr;56(4):413-420. doi: 10.1007/s00592-018-01282-6. Epub 2019 Jan 20-6. Epub 2019 Jan 20.