

Патогенез и основы терапии гестационного сахарного диабета

О.Н.Новикова¹, О.В.Веселкова²

¹Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Российская Федерация;

²Городская поликлиника №23 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Гестационный сахарный диабет – заболевание, которое несет в себе ряд рисков перинатальной заболеваемости и смертности, возможность развития сахарного диабета 2-го типа у матери и манифестации расстройств в период развития ребенка. В обзоре рассмотрены патогенетические основы развития сахарного диабета во время беременности, а также освещены предлагаемые современными учеными методы терапии, некоторые из которых не входят в российские стандарты оказания помощи беременным с гестационным сахарным диабетом.

Ключевые слова: беременность, гестационный сахарный диабет, диагностика, компенсация, патогенез

Для цитирования: Новикова О.Н., Веселкова О.В. Патогенез и основы терапии гестационного сахарного диабета. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17(3): 59–65. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-59-65

Pathogenesis and basic therapy of gestational diabetes mellitus

O.N.Novikova¹, O.V.Veselkova²

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation;

²City Polyclinic No 23, Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation;

Gestational diabetes mellitus is a disease carrying a number of risks for perinatal morbidity and mortality, the possibility of developing type 2 diabetes mellitus in the mother and manifestation of disorders during the baby's development period. The article discusses pathogenetic foundations for the development of diabetes mellitus during pregnancy, and also highlights therapeutic methods offered by modern science, some of them are not among Russian standards of medical services to pregnant women with gestational diabetes mellitus.

Key words: pregnancy, gestational diabetes mellitus, diagnostics, compensation, pathogenesis

For citation: Novikova O.N., Veselkova O.V. Pathogenesis and basic therapy of gestational diabetes mellitus. Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2018; 17(3): 59–65. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-59-65

В современной диабетологии гестационный сахарный диабет (ГСД) – это нарушение углеводного обмена, впервые возникшее во время беременности, но не соответствующее критериям манифестного сахарного диабета [1].

Первый случай ГСД, закончившийся смертью матери и плода, был описан в Берлине в 1823 г. Н.Венневиц и определен как одно из нарушений, связанных с беременностью. Спустя 106 лет М.Дункан выступил перед обществом акушеров в Лондоне с докладом о послеродовом диабете и сообщил о высокой смертности детей и матерей при этом осложнении. Однако сам термин ГСД появился в медицинской литературе лишь в 1961 г., его впервые употребил J.O'Sullivan [2].

Наиболее распространенное определение ГСД дано Американской ассоциацией диабета (ААД) как «...нарушения толерантности к глюкозе любой степени, которые начались во время беременности либо были впервые выявлены во время беременности» [3].

Определение применимо даже к тем состояниям, которые сохраняются после беременности. Данное определение не исключает вероятность того, что не выявленные нарушения толерантности к глюкозе могли иметь место до начала беременности или начали развиваться одновременно с беременностью. Оно получило широкое распространение потому, что не содержит указаний на какие-либо диагностические критерии.

Для корреспонденции:

Новикова Оксана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 Кемеровского государственного медицинского университета

Адрес: 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А
Телефон: (384) 239-6433

Статья поступила 28.02.2018 г., принята к печати 18.06.2018 г.

For correspondence:

Oksana N. Novikova, MD, PhD, DSc, professor at the department of obstetrics and gynaecology No 2, Kemerovo State Medical University

Address: 22A Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russian Federation
Phone: (384) 239-6433

The article was received 28.02.2018, accepted for publication 18.06.2018

Любое определение ГСД должно учитывать три элемента риска – перинатальную заболеваемость и смертность, развитие сахарного диабета 2-го типа и внутриутробное развитие плода с последующей манифестацией расстройств в период развития [4].

Трудности диагностики ГСД, в первую очередь, связаны с тем, что физиологическая беременность характеризуется изменениями в гомеостазе глюкозы. Первое – это непрерывная передача глюкозы к плоду и плаценте. Трансплацентарный транспорт глюкозы осуществляется транспортерами глюкозы (ГЛЮТ), главным образом ГЛЮТ 1 и ГЛЮТ 3. В данный период уровень глюкозы в организме снижается быстрее, чем у небеременных женщин, в то время как липолиз и кетогенез активизированы. Клинически это выражается в развитии тощаковой гипогликемии.

Второе – это отмечаемое со 2-го триместра беременности снижение чувствительности тканей к инсулину, или инсулинорезистентность. Она реализуется в резистентность к стимулирующему влиянию инсулина на утилизацию глюкозы скелетной мускулатурой и жировой тканью, а также в подавляющем влиянии инсулина на продукцию эндогенной глюкозы печенью [5].

В патогенезе ГСД следует учитывать особенность транспорта и метаболизма глюкозы через плаценту во время беременности. Как известно, при беременности метаболизм женщины претерпевает изменения, в организме происходит ряд приспособительных реакций, направленных на обеспечение оптимального развития плода и сохранение нормального функционирования органов и систем матери. Модификация углеводного обмена является одним из важнейших звеньев в данной цепи изменений. Повышенные уровни эстрогенов и прогестерона влияют на гомеостаз глюкозы как гормонов обратной регуляции у матери на ранних сроках беременности. Результатом становится гиперплазия β -клеток поджелудочной железы, что приводит к увеличению выброса инсулина. Повышенный уровень инсулина стимулирует депонирование гликогена и снижение печеночной продукции глюкозы [6, 7].

Метаболизм липидов также изменяется в виде резистентности к подавляющему влиянию инсулина на липолиз и окисление жирных кислот, что приводит к повышенному образованию кетоновых тел. Хотя липиды крови матери проходят через плаценту с трудом, материнские триглицериды плазмы (TAG) и неэтерифицированные жирные кислоты (NEFA) коррелируют с плодовыми липидами, развитием и жировой массой плода при определенных условиях [8, 9]. Повышение уровня каждого из этих показателей, в свою очередь, коррелирует с весом новорожденного и, в некоторых случаях, с неблагоприятным исходом беременности.

Сахарный диабет как клинически, так и этиопатогенетически является гетерогенным заболеванием. Разные формы заболевания имеют различия именно по патогенезу. Развитие СД 1-го типа протекает в несколько этапов: повреждение β -клеток различными диабетогенными факторами – запуск аутоиммунных механизмов – формирование аутоиммунного инсулина – уменьшение количества β -клеток и, как следствие, снижение уровня секреции инсулина, что в конечном итоге приводит к полному прекращению синтеза

инсулина. При СД 2-го типа гипергликемия является следствием невосприимчивости клеток к инсулину (инсулинорезистентности) и формируется на фоне снижения функциональной активности клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин. А.Н.Кучер и ряд авторов в своем исследовании подняли проблему общности генетической компоненты СД 1-го и 2-го типов. Анализ баз данных показал, что из общих для данных заболеваний генов наибольшее значение имеют гены, продукты которых задействованы в передаче сигналов и клеточных взаимодействиях, а так же включенные в регуляцию метаболизма [10].

Однако при беременности не только резко изменяется продукция гормонов, имеющихся в организме до беременности и влияющих на обмен глюкозы и липидов (эстрогенов, прогестерона, пролактина, глюкокортикоидов и т.д.), но и появляются новые гормоны – плацентарный лактоген (ПЛ), хорионический гонадотропин (ХГЧ). ПЛ появляется в крови с 34–36 дней после оплодотворения, далее его выработка постепенно увеличивается, особенно в последние недели беременности. Он способствует липолизу у матери. Сопутствующий выход глицерола и жирных кислот уменьшает потребность беременной в глюкозе и аминокислотах, но сохраняет эти субстраты для плода. Увеличение количества контринсулярных факторов по мере прогрессирования беременности ведет к увеличению потребности в инсулине на 30%. У матерей, до этого имеющих пограничные уровни глюкозы, с тучностью или истинным СД, потребность в инсулине увеличивается для того, чтобы поддержать гомеостаз глюкозы. Все это приводит к нестабильному уровню глюкозы в крови (смена гипо-, гипергликемических состояний при недостаточном контроле) [11].

В случае дисфункции компенсаторных систем при беременности происходит развитие патологических состояний матери и развивающегося плода, к таким состояниям относятся ГСД. Появление метаболических изменений у женщин с СД любого типа в определенной мере связано с нарушением транспортных и регуляторных функций плаценты.

Длительно сохраняющаяся инсулинорезистентность приводит к постепенной компенсаторной стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, поэтому во время беременности повышен уровень инсулина натощак (базальный) и уровень стимулированного инсулина (1-я и 2-я фазы инсулинового ответа) при проведении внутривенного теста с глюкозой. Кроме того, с увеличением срока гестации повышается и клиренс инсулина [8].

Инсулинорезистентность во время беременности нарастает по мере созревания плаценты. Основную роль в этом процессе играют фетоплацентарные гормоны (плацентарный лактоген и прогестерон) и гормоны матери (кортизол, эстрогены, пролактин), концентрация которых в крови также возрастает с увеличением сроков беременности. Этот процесс компенсируется повышением продукции и снижением клиренса эндогенного инсулина матери. Инсулинорезистентность усугубляется увеличением калорийности принимаемой матерью пищи, снижением физической активности и прибавкой веса.

Говоря о влиянии инсулина на обмен глюкозы в плаценте, стоит напомнить о высокой концентрации его рецепторов на

плаценте. Имеется достаточно доказательств активации тирозинкиназы инсулинового рецептора с последующим связыванием с этим гормоном. Однако нет доказательств, что основные функции плаценты могут регулироваться инсулином. Следует отметить, что инсулиновые рецепторы плаценты отличаются свойствами от таковых в других тканях: их дисульфидные связи более лабильны, особенно их модификация определяется при ГСД [2, 6].

По анализу проведенных исследований для снижения осложнений во время беременности, в родах и послеродовом периоде, снижения ближайших и отдаленных последствий для плода существует несколько основополагающих принципов ведения таких беременных и их лечения.

Первым шагом при лечении ГСД является диетотерапия, которая обычно позволяет добиться снижения инсулинорезистентности. Режим питания состоит из 3 основных приемов пищи и 2–3 перекусов. Из них 10–20% составляют белки, менее 10% – насыщенные жиры, а остальное – ненасыщенные жиры и углеводы с длинной углеродной цепью. В последнее время установлено, что низкоуглеводная диета (42%) приводит к лучшему контролю гликемии и перинатальному исходу, чем диета с более высоким (45–50%) содержанием углеводов. Суточная энергетическая ценность пищи, необходимая для обеспечения метаболических потребностей матери и плода, рассчитывается по индексу массы тела (ИМТ) матери до наступления беременности. Уменьшение суточной энергетической ценности до 1600–1800 ккал/сут снижает гипергликемию, не вызывая кетонурию у женщин с ожирением. В то же время следует избегать значительного снижения энергетической ценности (50%): суточная энергетическая ценность 1200 ккал/сут приводит к значительной кетонемии у женщин с ГСД. Одинаковое количество углеводов, которое потребляет женщина с ГСД, приводит к более высокому уровню гликемии через 1 ч утром (7 ч), чем вечером (21 ч), причем через 2 ч показатели утром и вечером становятся практически одинаковыми, что связано с физиологическим повышением уровня плацентарных гормонов и особенно кортизола в 6–8 ч утра [13].

Некоторые авторы склонны полагать, что важным аспектом диетотерапии является фитотерапия. Сахароснижающим действием обладают порядка 200 растений, содержащих инулин, инозин, галенин. Они оказывают ошелачивающий эффект, а в слабощелочной среде глюкоза превращается в маннозу или фруктозу, расщепление которых происходит без участия инсулина, что позволяет снизить потребность в нем. Лекарственные средства имеют ряд преимуществ перед синтетическими средствами, в том числе обладают иммуномоделирующим действием, благодаря которому удается предотвратить ряд осложнений, которые провоцирует сахарный диабет [14].

Вторым важным аспектом лечения является адекватная физическая активность, которая должна быть индивидуализированной и не провоцировать повышение АД и гипертонус матки, особенно у пациенток с угрозой прерывания беременности. Пациентке рекомендуются дозированные аэробные физические нагрузки в виде ходьбы не менее 150 мин в неделю, посещение бассейна [13]. Диета с низким и средним гликемическим индексом (ГИ) продуктов,

дробное питание с учетом физиологической секреции инсулина и инсулинорезистентности во время беременности позволяет добиться целевой нормогликемии у беременных с ГСД, снижения частоты назначения инсулинотерапии в связи с внутриутробными проявлениями диабетической фетопатии, снижения риска развития макросомии новорожденного и частоты кесарева сечения в связи с крупными размерами плода [15].

Компенсация сахарного диабета – необходимое условие для благополучного завершения беременности. Во время беременности целевой уровень гликированного гемоглобина максимально приближен к нормальным показателям 6%. Достижение такой степени контроля СД возможно только при использовании интенсифицированной схемы инсулинотерапии, тщательном управлении дозой инсулина и частом самоконтроле уровня глюкозы. Минимальная частота самоконтроля уровня гликемии достигает 7 раз в сутки, в реальной практике она достигает 10 раз и более. Тем не менее даже в таких случаях могут упускаться эпизоды бессимптомной гипогликемии и гипергликемии, что имеет неблагоприятный исход.

Одним из путей улучшения контроля считается применение непрерывного мониторинга гликемии (НМГ). А.В.Древаль и соавт. сравнили результаты самоконтроля и НМГ уровня гликемии у беременных с СД: у беременных с компенсированным диабетом по HbA1c в течение суток гликемия выходила за целевые показатели, причем это было более заметно из результатов НМГ. Следовательно, частое исследование гликемии у беременных с СД необходимо и в случаях, когда достигнуты целевые показатели HbA1c [12].

Исторически лечение ГСД проводилось лишь двумя способами – изменением образа жизни и инсулинотерапией в случае неэффективности первого. Если в основе патогенеза лежит инсулинорезистентность, то пациенткам с гестационным сахарным диабетом помимо коррекции образа жизни необходимо назначение пероральных сахароснижающих препаратов.

При исследовании большой популяции женщин репродуктивного возраста (1118 человек) установлено, что при получении достаточного количества магния снижается риск развития СД 2-го типа. Так как патогенез развития ГСД и СД 2-го типа очень похож, то логично предположить важную роль дефицита магния в нарушении углеводного обмена во время беременности при развитии ГСД.

Очевидным и общепризнанным методом лечения ГСД является диетотерапия и допустимая физическая активность, а также инсулинотерапия, если не удастся достичь целевых показателей гликемии на фоне изменения образа жизни. Однако не следует забывать о таких важнейших компонентах терапии, как микронутриенты. Микронутриенты – необходимый элемент успешного течения любой беременности. Магний, являясь одним из важнейших биоэлементов, имеет особое значение для поддержания метаболических функций организма и профилактики ожирения, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Проведенное исследование доказывает целесообразность включения препаратов магния с целью коррекции его дефицита в комплексную терапию пациентов с СД 2-го типа и гипомагнемией [16, 17].

Способы оптимального контроля уровня сахара крови среди беременных с манифестированным СД и ГСД неравнозначны. Если помповая инсулинотерапия среди беременных с СД 1-го типа является лучшим безопасным способом введения инсулина во время беременности, обеспечивает стабильную компенсацию углеводного обмена и улучшает исходы беременности, то в лечении ГСД возможно использование сахароснижающих препаратов, среди которых в последнее время выделяется метформин [18–20].

Метформин – гипогликемическое синтетическое средство из класса бигуанидов. Фармакологическое действие связано со снижением концентрации глюкозы в крови путем угнетения образования глюкозы (глюконеогенеза) в печени. Метформин активизирует АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФК) – фермент печени, который играет важную роль в инсулиновой сигнализации, во всем энергетическом балансе организма и метаболизме глюкозы и жиров. Активация АМФК необходима для ингибирующего эффекта метформина на глюконеогенез в печени. В дополнение к подавлению глюконеогенеза в печени метформин увеличивает чувствительность тканей к инсулину, усиливает периферический захват глюкозы путем фосфорилирования фактора ГЛЮТ 4, повышает окисление жирных кислот и уменьшает всасывание глюкозы из желудочно-кишечного тракта. Увеличение периферической утилизации глюкозы может быть связано с улучшением связывания инсулина с рецепторами инсулина. АМФК, вероятно, также играет в этом роль, так как назначение метформина увеличивает активность АМФК в скелетных мышцах. АМФК, как известно, вызывает синтез ГЛЮТ 4 на плазматической мембране, в результате чего происходит инсулин-независимое поглощение глюкозы. Некоторые метаболические эффекты метформина, по всей видимости, происходят по АМФК-независимым механизмам [21]. Наибольшее опасение при применении метформина во время беременности связано с тем, что он практически в неизменном виде проходит через плаценту в кровь плода. Это является главной причиной того, что во многих странах мира и в России, в соответствии с консенсусом по ведению ГСД (2012 г.), применение сахароснижающих препаратов относят к запрещенному во время беременности методу лечения. Однако в рандомизированном исследовании Rowan et al. не обнаружено увеличения риска неонатальных осложнений при лечении ГСД метформином [22].

Пациентки с диабетом или имеющие ГСД в анамнезе могут принимать препараты, которые противопоказаны при беременности. К ним относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II, блокаторы кальциевых каналов и др. В большом когортном исследовании, из которого были исключены женщины с диабетом, оценивалось влияние приема ингибиторов АПФ на течение первого триместра беременности. Выявлен повышенный риск развития серьезных врожденных пороков у плода по сравнению с использованием других антигипертензивных препаратов [23]. Женщины с диабетом II типа, принимающие метформин и/или глибенкламид, должны понимать все потенциальные преимущества и недостатки данных лекарственных препаратов.

Более четверти века в клинической практике метформин применяется во время беременности [41]. Метформин действительно проникает через плацентарный барьер, но, по-видимому, не оказывает тератогенного влияния. Однако данный вопрос не был исследован детально. Согласно результатам исследования «Метформин при ГСД», выявлено, что метформин является альтернативной опцией вместо инсулина в ряде случаев [42]. Рекомендации Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) и Канадской диабетической ассоциации (КАД) включают метформин в качестве варианта при лечении ГСД, а NICE также включает метформин в качестве опции для лечения СД 2-го типа при беременности (следует отметить, что данный препарат не лицензирован для лечения СД 2-го типа) [43, 44].

Сроки и эффективность достижения целевых уровней гликемии у пациенток, принимавших метформин, были сравнимы с таковыми у пациенток из группы инсулина. Кроме того, большинство пациенток отдавали предпочтение таблетированной форме метформина, а не инъекциям инсулина. Назначение пероральных сахароснижающих препаратов имеет ряд преимуществ перед инсулинотерапией, в частности удобство в применении, неинвазивность, экономическую выгоду, меньший риск развития гипогликемии.

Отмечается снижение частоты самопроизвольных абортов при умеренном повышении гликированного гемоглобина (HbA1c). Однако при отсутствии адекватного контроля гликемии данная частота значительно повышается [24–26]. Риск самопроизвольного аборта резко возрастает при высоком уровне HbA1c с формированием фетальных пороков развития [27–29]. Риск развития мальформаций плода снижается, если женщины следят за уровнем глюкозы до беременности [30]. Однако не выявлено порогового значения, превышение которого было бы ассоциировано с повышением риска развития патологии плода [31].

Инсулин используется во время беременности начиная с 1922 года. Данный препарат крайне важен для женщин с СД 1-го типа, также по-прежнему назначается женщинам с СД 2-го типа или ГСД, которые не могут добиться целевых значений посредством изменения образа жизни и/или приема пероральных сахароснижающих препаратов. Клинический опыт применения инсулина обширен, однако наличие клинических доказательств ограничено. Инсулин животного происхождения высокоочищенный был заменен на препараты инсулина человека, которые, в свою очередь, были заменены на некоторых рынках аналогами инсулина. Выявлено, что применение препаратов инсулина человека улучшает клинические исходы беременности по сравнению с инсулином животного происхождения [32].

Начиная с 1999 года аналог инсулина человека лиспро продемонстрировал свою безопасность и эффективность применения во время беременности при ранее диагностированном диабете и ГСД [33, 34]. Было установлено, что он не проникает через плацентарный барьер [35]. Второй аналог инсулина человека, инсулин аспарт, также продемонстрировал свою безопасность и эффективность при лечении пациентов с СД 1-го типа и ГСД [36]. В настоящее время отсутствуют данные о применении инсулина глилизина во время беременности. Существует незначительный опыт применения аналога

инсулина человека длительного действия гларгина во время беременности. Отсутствуют данные о применении детемира (клинические исследования еще не завершены) [37–40].

По материалам исследования, проведенного в госпитале Аль-Бараха (ОАЭ) в 2006–2010 г., родоразрешилось 13 756 женщин, частота ГСД среди общего числа родивших женщин составила 8,2%. Из общего числа женщин с ГСД 26,4% пациенток нуждались в медикаментозной коррекции уровня сахара крови. Общие акушерские и перинатальные показатели между группами пациенток, принимавших метформин и инсулин, существенно не отличались. Вместе с тем у женщин с ГСД, установленным в ранних сроках беременности (до 24 нед), выявлено заметное увеличение показателей рождения детей с макросомией, низкой массой тела, а также нуждавшихся в интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде. Аналогичная тенденция отмечается при анализе показателей планового и экстренного кесарева сечения. У 14,0% женщин, использовавших метформин (максимальная суточная доза 2500,0 мг) для достижения целевых значений показателей сахара крови, требовалось дополнительное назначение инсулина. Среди женщин, получавших комбинированную терапию (метформин и инсулин), перинатальные и акушерские показатели примерно соответствовали тем, что отмечались среди женщин с поздним развитием ГСД. Таким образом, на перинатальные исходы в большей степени влияет не способ коррекции сахара крови среди пациенток с ГСД, а длительность течения ГСД.

Таким образом, необходимость своевременной терапии ГСД не вызывает сомнений, а достижение стабильных нормальных (ниже верхней границы нормы) величин глюкозы крови следует считать оптимальным для беременной и внутриутробного плода. Вместе с тем, на наш взгляд, общепринятая тактика лечения ГСД – от простого к сложному – должна быть выдержана на всех этапах. Во всяком случае, с точки зрения профилактики вероятных отрицательных ближайших и отдаленных последствий лечения такой подход логичен. Н. Зухурова и др. предложили следующий принцип: диетотерапия в течение 2–3 нед, при неэффективности – метформин, при недостаточной эффективности – к лечению метформином добавляется инсулин в адекватной дозе [20].

Финансирование

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протоколы). М., 2014.
2. Дзугкоев СГ, Тедтоева АИ, Дзугкоева ФС, Можаяева ИВ, Маргиева ОИ. Беременность и сахарный диабет. Современные проблемы науки и образования. 2016;4:44.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (position statement). Diabetes Care 2009;32(Suppl 1):S62-7.
4. Global Guideline in Pregnancy and Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2009.
5. Жорова ВЕ, Манасова ЗШ. Гестационный сахарный диабет: патогенез, особенности диагностики и лечения. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2015;17(4):354-60.
6. Линде ВА, Погорелова ТН, Гулько ВО. Источники и основные пути использования энергии в плаценте при физиологической беременности сахарным диабетом. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;LXII(4):70-8.
7. Ушакова ОВ. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение. Здравоохранение Дальнего Востока. 2014;1(59):55-9.
8. Гафарова ЕА. Новый подход к своевременной диагностике сахарного диабета во время беременности. Практическая медицина. 2014;3(79): 41-5.
9. Батрак ГА. Характеристика углеводного и липидного обмена при манифестации различных типов сахарного диабета. Медицинский совет. 2015;17:114-6.
10. Кучер АН, Тарасенко НВ, Пузырев ВП. Общее и особенное в геноме больных сахарным диабетом типа 1 и типа 2. Молекулярная медицина. 2016;14(4):31-43.
11. Солодкова ИВ, Мельникова ЛН, Паршина НВ, Иванов ДО, Петренко ЮВ, Федосеева ТА. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных. Клинические рекомендации (проект). Детская медицина Северо-Запада. 2015;6(3):4-10.
12. Шестакова ТП, Древаль АВ, Древаль ОА. Изучение углеводного обмена у беременных с предшествующим сахарным диабетом с использованием непрерывного мониторинга глюкозы. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. 2015.
13. Петрухин ВА, Бурумкулова ФФ. Гестационный сахарный диабет. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева. 2014;1(1):48-51.
14. Абушахманова АХ, Пивень ЛИ, Ким ТВ. Фитотерапия гестационного сахарного диабета. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2014;4:438-40.
15. Арбатская НЮ, Игнатова НГ, Молдованова МВ, Мельникова ЕП, Кандалина ВВ. Роль диетотерапии в профилактике диабетической фетопатии у женщин с гестационным сахарным диабетом. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;LXII(3):9-15.
16. Джобавва ЭМ, Арбатская НЮ, Некрасова КР. Гестационный сахарный диабет и магний. Прспективы профилактики и комплексной терапии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014;14(6):32-6.
17. Городецкий ВВ, Талибов ОБ. Препараты магния в медицинской практике: Малая энциклопедия магния. М.: Медпрактика-М, 2006.
18. Демидова ИЮ, Арбатская НЮ. Сахарный диабет I типа и беременность. Consillium medicum. 2003;9:494-500.
19. Демидова ИЮ, Арбатская НЮ, Игнатова НГ, Мельникова ЕП. Выбор метода инсулинотерапии у беременных с сахарным диабетом типа I. Фарматека. 2008;17:76-81.
20. Зухурова Н. К вопросу выбора медикаментозного контроля уровня сахара крови при гестационном диабете. Владикавказский медико-биологический вестник. 2014;19(28):22-31.
21. Справочник лекарственных средств РЛС, 2016 г. Справочник Видаль, 2016.
22. Сазонова АИ, Есяня РМ, Колегаева ОИ, Гарданова ЖР. Эффективность и безопасность применения препаратов метформина при беременности для лечения гестационного сахарного диабета: современный взгляд на проблему. М., 2016.
23. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med. 2006 Jun 8;354(23):2443-51.
24. Key TC, Giuffrida R, Moore TR. Predictive value of early pregnancy glycohemoglobin in the insulin-treated diabetic patient. Am J Obstet Gynecol. 1987; 156:1096-100.
25. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. N Engl J Med. 1988 Dec 22;319(25):1617-23.

26. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Pre-conception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1991 Jun;77(6):846-9.
27. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology.* 1989 Mar;39(3):225-31.
28. Suhonen L, Hillesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2000;43:79-82.
29. Diabetes and Pregnancy Group France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2990-3.
30. Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, Fischer F, Fischer M, Glöckner E. Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care.* 1983 May-Jun;6(3):219-23.
31. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG, et al. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jun;32(6):1046-8. DOI: 10.2337/dc08-2061. Epub 2009 Mar 5.
32. Jovanovic-Peterson L, Kitzmiller JL, Peterson CM. Randomized trial of human versus animal species insulin in diabetic pregnant women: improved glycemic control, not fewer antibodies to insulin, influences birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:1325-30.
33. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM.* 2001 May;94(5):255-60.
34. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F, et al.: IONS study group. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med.* 2005 Jun;22(6):803-7.
35. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1999 Sep;22(9):1422-7.
36. Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, Zisser H, Jovanovic L. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2007 Oct;24(10):1129-35.
37. Pöyhönen-Alho M, Rönnemaa T, Saltevo J, Ekblad U, Kaaja RJ. Use of insulin glargine during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007 Oct;86(10):1171-4.
38. Price N, Barlett C, Gillmer MD. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG.* 2007;114:453-7.
39. Di Cianni G, Torlone E, Lencione C. Perinatal outcomes associated with the use of glargine in pregnancy. *Diabet Med* 2008; 25: 993-6.
40. Gallen IW, Jaap A, Roland JM, Chirayath HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2008 Feb;25(2):165-9. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02339.x. Epub 2008 Jan 19.
41. Coetzee EJ, Jackson WPU. The management of non-insulin-dependent during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1986;1:281-7.
42. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008 May 8;358(19):2003-15. DOI: 10.1056/NEJMoa0707193
43. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy. Revised reprint. London: RCOG Press, 2008.
44. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2008;32(Suppl 1):S168-80.
2. Dzugkoev SG, Tedtoeva AI, Dzugkoeva FS, Mozhaeva IV, Margieva OI. Pregnancy and diabetes. *Modern Problems of Science and Education.* 2016;4:44. (In Russian).
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S62-7.
4. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2009.
5. Zhorova VE, Manasova ZSh. Gestational diabetes mellitus: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Magazine of scientific articles "Health and education in the 21st century".* 2015;17(4):354-60. (In Russian).
6. Linde VA, Pogorelova TN, Gun'ko VO. Sources and the main ways of use of energy in a placenta at physiological pregnancy and diabetes mellitus. *Journal of obstetrics and woman disease.* 2013;LXII(4):70-8. (In Russian).
7. Ushakova OV. Gestational diabetes mellitus: diagnostics, treatment. *Health care of the Far East.* 2014;1(59):55-9. (In Russian).
8. Gafarova EA. New approach to early diagnostics of diabetes mellitus during pregnancy. *Practical medicine.* 2014;3(79):41-5. (In Russian).
9. Batrak GA. Characterization of carbohydrate and lipid metabolism at the onset of different types of diabetes mellitus. *Medicinskiy sovet.* 2015;17:114-6. (In Russian).
10. Kucher AN, Tarasenko NV, Puzyrev VP. General and especial in the genome of patients with diabetes mellitus type 1 and type 2. *Molecular medicine.* 2016;14(4):31-43. (In Russian).
11. Solodkova IV, Mel'nikova LN, Parshina NV, Ivanov DO, Petrenko YuV, Fedoseeva TA. Children of mothers with diabetes. Neonatal diabetes. *Clinical practice guideline s (draft).* *Detskaya meditsina Severo-Zapada.* 2015;6(3):4-10. (In Russian).
12. Solodkova IV, Melnikov LN, Parshin NV, Ivanov D, Shestakova TP, Dreval AV, et al. Study of carbohydrate metabolism in pregnant women with previous diabetes mellitus using continuous monitoring of glucose. *Abstracts of the VII Russian diabetes Congress.* 2015. (In Russian).
13. Petrukhin VA, Burumkulova FF. Gestation diabetes mellitus. *V.F.Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2014;1(1):48-51. (In Russian).
14. Abushakhmanova AKh, Piven' LI, Kim TV. Herbal medicine gestational diabetes mellitus. *Bulletin of Kazakh National medical University.* 2014;4:438-40. (In Russian).
15. Arbatskaya NYu, Ignatova NG, Moldovanova MV, Mel'nikova EP, Kandalina VV. The role of dietotherapy in prevention of a diabetic fetopathy at women with gestational diabetes mellitus. *Journal of obstetrics and woman disease.* 2013;LXII(3):9-15. (In Russian).
16. Dzhobava EM, Arbatskaia NIu, Nekrasova KR. Gestational diabetes mellitus and magnesium: Prospects for prevention and combination therapy. *Russian Bulletin of Obstetrician/Gynecologist.* 2014;14(6):32-6. (In Russian).
17. Gorodetskii VV, Talibov OB. Magnesium products in the medical practice: Small encyclopedia of magnesium. Moscow: "Medpraktika-M" Publ., 2006. (In Russian).
18. Demidova IYu, Arbatskaya NYu. Type I diabetes mellitus and pregnancy. *Consillium medicum.* 2003;9:494-500. (In Russian).
19. Demidova IYu, Arbatskaya NYu, Ignatova NG, Mel'nikova EP. Choosing a method of insulin therapy in pregnant women with type I diabetes mellitus. *Farmateka.* 2008;17:76-81. (In Russian).
20. Zuhurova N. To the choice of medicament control of blood glucose level while gestational diabetes. *Vladikavkaz medico-biological Bulletin.* 2014;19(28):22-31. (In Russian).
21. Handbook of drugs RLS, 2016. Manual Vidal, 2016. (In Russian).
22. Sazonova AI, Esayan RM, Kolegaeva OI, Gardanova ZhR. The Efficacy and safety of application of preparations of Metformin during pregnancy to treat gestational diabetes: a modern view on the problem. Moscow, 2016. (In Russian).

References

1. Gestatsionnyi sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nablyudenie. Klinicheskie rekomendatsii (protokoly). Moscow, 2014. (In Russian).

23. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006 Jun 8;354(23):2443-51.
24. Key TC, Giuffrida R, Moore TR. Predictive value of early pregnancy glycohemoglobin in the insulin-treated diabetic patient. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156:1096-100.
25. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med.* 1988 Dec 22;319(25):1617-23.
26. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Pre-conception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1991 Jun;77(6):846-9.
27. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology.* 1989 Mar;39(3):225-31.
28. Suhonen L, Hillesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2000;43:79-82.
29. Diabetes and Pregnancy Group France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2990-3.
30. Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, Fischer F, Fischer M, Glöckner E. Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care.* 1983 May-Jun;6(3):219-23.
31. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG, et al. Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jun; 32(6):1046-8. DOI: 10.2337/dc08-2061. Epub 2009 Mar 5.
32. Jovanovic-Peterson L, Kitzmiller JL, Peterson CM. Randomized trial of human versus animal species insulin in diabetic pregnant women: improved glycemic control, not fewer antibodies to insulin, influences birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:1325-30.
33. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM.* 2001 May;94(5):255-60.
34. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F, et al.; IONS study group. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med.* 2005 Jun;22(6):803-7.
35. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1999 Sep;22(9):1422-7.
36. Pettitt DJ, Ospina P, Howard C, Zisser H, Jovanovic L. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2007 Oct;24(10):1129-35.
37. Pöyhönen-Alho M, Rönnemaa T, Saltevo J, Ekblad U, Kaaja RJ. Use of insulin glargine during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007 Oct;86(10):1171-4.
38. Price N, Barlett C, Gillmer MD. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG.* 2007;114:453-7.
39. Di Cianni G, Torlone E, Lencione C. Perinatal outcomes associated with the use of glargine in pregnancy. *Diabet Med* 2008; 25: 993-6.
40. Gallen IW, Jaap A, Roland JM, Chirayath HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2008 Feb;25(2):165-9. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02339.x. Epub 2008 Jan 19.
41. Coetzee EJ, Jackson WPU. The management of non-insulin-dependent during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1986;1:281-7.
42. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008 May 8;358(19):2003-15. DOI: 10.1056/NEJMoa0707193
43. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy. Revised reprint. London: RCOG Press, 2008.
44. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2008;32(Suppl 1): S168-80.

Информация о соавторе:

Веселкова Ольга Вадимовна, врач акушер-гинеколог Городской поликлиники №23 Департамента здравоохранения г. Москвы, Женская консультация №4
 Адрес: 109456, Москва, ул. Вострухина, 5
 Телефон: (960) 906-8118
 E-mail: vesela_ov@mail.ru

Information about co-author:

Olga V. Veselkova, MD, obstetrician-gynaecologist at the City Polyclinic No 23, Moscow Department of Health, Antenatal Clinic No 4
 Address: 5 Vostrukhin str., Moscow, 109456, Russian Federation
 Телефон: (960) 906-8118
 E-mail: vesela_ov@mail.ru