ДИАГНОСТИКА И ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Е. Н. Конченкова, Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко

Цель – провести анализ отечественных и зарубежных публикаций, клинических рекомендаций по диагностике и контролю гестационного сахарного диабета. **Материал и методы.** Изучены зарубежные и отечественные публикации, рандомизированные контролируемые исследования, клинические рекомендации за последние 16 лет из различных источников научной литературы, включая платформы PubMed, ClinicalTrials.gov и Cochrane Database of Systematic Reviews. **Результаты.** В обзоре литературы представлены различные подходы к диагностическим критериям гестационного сахарного диабета. Данные исследования проведены для того, чтобы скрининг и методы контроля гликемии во время беременности были проще и эффективнее. Критерии для диагностики гестационного сахарного диабета будут представлены на основе баланса между рисками и преимуществами в конкретных социальных, экономических и клинических условиях.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, гипергликемия, гликированный гемоглобин, фруктозамин, гликированный альбумин, 1,5-ангидроглюцитрол.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, сахарный диабет (СД) находится на 3-м месте среди основных причин смерти, что свидетельствует о настоящей эпидемии СД во всем мире. В Российской Федерации недавно было проведено крупное исследование NATION, включавшее 26 620 исследований пациентов в возрасте 20–79 лет. Согласно результатам данного исследования, у 5,4 % обследованных был выявлен СД 2 типа, при этом только в половине случаев это был ранее диагностированный диабет. У 19,3 % индивидуумов был диагностирован предиабет [1]. В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО – Югре) отмечен также неуклонный рост СД. На конец 2016 г. в округе зарегистрировано 57 102 больных (показатель заболеваемости – 3 510,18 чел. на 100 тыс. населения), в 2015 г. – 54 590 больных (3 418,18 на 100 тыс. населения), в 2014 году было выявлено 47 729 больных (2 973,2 на 100 тыс. на-

селения) [2]. Частота СД среди беременных, родорешенных в бюджетном учреждении (БУ) «Сургутский клинический перинатальный центр», за 2015–2017 гг. составляет в среднем 10,6 % [3]. Несмотря на большое количество работ в научно-практической литературе, посвященных СД, вопросы причин гипергликемии при беременности, классификация и диагностические критерии гестационного сахарного диабета (ГСД) остаются дискуссионными.

Цель – провести анализ отечественных и зарубежных публикаций, клинических рекомендаций по диагностике и контролю гестационного сахарного диабета.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены зарубежные и отечественные публикации, рандомизированные контролируемые исследования, посвященные проблеме гестационного сахар-

DIAGNOSIS AND GLYCEMIC CONTROL OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: CHALLENGES AND PROSPECTS

E. N. Konchenkova, L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko

The aim of the study is to analyze scientific data on diagnosis and glycemic control of gestational diabetes mellitus. **Material and methods.** Foreign and domestic publications, randomized controlled trials, clinical guidelines over the past 16 years from various sources, including PubMed, ClinicalTrials.gov and Cochrane Database of Systematic Reviews are studied. **Results.** The review presents the current state of various approaches to diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. The study data is intended to assess the objective difficulties and obstacles in finding a universal solution for making screening and methods of glycemic control during pregnancy easier and more effective. The proposed set of criteria for the diagnosis of gestational diabetes mellitus will require a consensus approach based on a balance between risks and benefits in specific social, economic and clinical conditions.

Keywords: gestational diabetes mellitus, hyperglycemia, glyated hemoglobin, fructosamine, glyated albumin, 1,5-anhydroglucitol.

ного диабета, за последние 16 лет из различных источников, включая PubMed, ClinicalTrials.gov и Cochrane Database of Systematic Reviews. Были использовали клинические практические рекомендации Российской ассоциации акушеров-гинекологов, эндокринологов, Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), Международной федерации диабета (IDF), Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG), Американской ассоциации диабета (ADA), Общества акушеров-гинекологов Канады (SOGC), Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE), Европейской ассоциации перинатальной медицины (EAPM), Южно-Азиатской федерации акушерства и гинекологии (SAFOG), Китайского общества перинатальной медицины, группы по исследованию диабета при беременности (DPSG), Японского диабетического общества (JDS), Международной ассоциации групп по исследованию диабета при беременности (IADPSG).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является патологическим состоянием женщин, у которых нарушена толерантность к глюкозе до или с наступлением беременности. Его уровень неуклонно растет с 1990-х годов. Это частично обусловлено изменениями диагностических критериев, но в основном изменениями известных факторов риска, таких как материнский возраст, индекс массы тела, расовая и этническая принадлежность, демографические особенности [4]. Распространенность ГСД в общей популяции разных стран варьируется от 1 % до 14 %, составляя в среднем 7 % [5]. В 2015 году Международная федерация диабета (the International Diabetes Federation, IDF) оценила распространенность ГСД как один случай на 25 беременностей во всем мире [4]. Распространенность и заболеваемость ГСД в России не известна, так как эпидемиологические исследования в соответствии с международными стандартами изучения этой проблемы не проводились.

Женщины с ГСД подвергаются более высокому риску гестационной гипертензии, преэклампсии, кесарева сечения и связанной с ними заболеваемости и, что самое важное, для таких пациентов существует вероятность развития диабета позже в течение жизни. Неблагоприятные последствия для новорожденных включают макросомию, оперативное родоразрешение, дистоцию плечиков, травмы, респираторный дистресс-синдром, гипертрофию миокарда, гипогликемию, гипокальциемию, полицитемию и гипербилирубинемию [3–4, 6]. Долгосрочные эффекты сахарного диабета и метаболического синдрома до сих пор обсуждаются. Большинство из этих перинатальных осложнений могут быть предотвращены путем раннего выявления нарушенной толерантности к глюкозе и хорошего контроля гликемии во время беременности [7].

Гипергликемия – одно из наиболее распространенных заболеваний, которое встречается у женщин во время беременности. По оценкам Международной федерации диабета (IDF), каждый шестой новорожденный ребенок (16,8 %) рождается от матери с какой-либо формой гипергликемии во время беременности. При том что 16 % этих случаев могут быть связаны с диабетом при беременности (то есть с диабетом 1-го или 2-го типа, который предшествует наступлению беременности или впервые обнаружен во

время беременности), большинство случаев (84 %) связаны с гестационным сахарным диабетом (ГСД) [8].

ГСД – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД. Определение ГСД все еще находится в процессе формирования. До недавнего времени он определялся как «любая степень нетолерантности к глюкозе, возникшая или впервые выявленная во время беременности» [5]. Впервые выявленную гипергликемию в любой момент беременности следует классифицировать либо как сахарный диабет при беременности (СДБ), либо как ГСД [9].

Скрининг и диагностика гестационного сахарного диабета (ГСД) должны быть строго дифференцированными. Теоретически скрининг-тест должен быть простым, дешевым, высокочувствительным (насколько это возможно), неинвазивным, воспроизводимым и доступным для использования вне больничных учреждений; иметь определенные четкие критерии. В отличие от скрининг-теста, специфичность, т. е. положительная и отрицательная предположительная ценность более комплексных и сложных диагностических тестов, должна быть как можно выше. Существуют два подхода к диагностике ГСД: универсальный скрининг без предварительного отбора и селективный скрининг, основанный на клинических факторах риска. Несмотря на многочисленные попытки профессиональных сообществ и экспертов, не удается успешно определить оптимальную и универсальную скрининг-стратегию вместе с критериями диагностики ГСД с целью предотвращения тяжелых осложнений гипергликемии [10].

В разных странах, в зависимости от уровня ресурсов, применяются различные подходы к выявлению ГСД. Например, в Китае оральная глюкозотолерантный тест (ОГТТ) проводится только у женщин с уровнем глюкозы плазмы натощак 4,5–5,0 ммоль/л. В большинстве стран с низким и средним уровнем доходов (Индия, Китай, Нигерия, Пакистан, Индонезия, Бангладеш, Бразилия и Мексика), в которых ежегодно происходит 85 % родоразрешений от общего числа во всем мире, большинство женщин не проходят скрининг диабета во время беременности, несмотря на тот факт, что вклад этих стран в общее бремя диабета в мире составляет 80 %, а в материнскую и перинатальную смертность и неблагоприятные исходы беременности – 90 % [9].

К сожалению, нет последовательной утвержденной схемы скрининга и диагностики ГСД [9–10]. Как показано в таблице, некоторые профессиональные сообщества и группы по изучению СД во время беременности, такие как Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG, 2013), Общество акушеров-гинекологов Канады (SOGC, 2006) и Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE, 2013) предпочитают селективный отбор, основанный на анамнезе женщин, факторах риска и/или 50 г перорального глюкозо-нагрузочном тесте (NICE, 2008; ACOG, 2011), что может быть особенно полезным, когда финансовые ресурсы ограничены. Есть еще существенная разница в подходах к скринингу ГСД между европейскими странами. Так, селективный скрининг, основанный на факторах риска, используется во Франции, Норвегии и Великобритании, в других странах акушеры исполь-

зуют универсальный скрининг с 50 г глюкозы (Финляндия, Польша), а другие (например, Венгрия, Австрия) – универсальный ОГТТ с 75 г глюкозы. Нет последовательной схемы скрининга ГСД в Бельгии, Швеции, Италии, Германии, Шотландии, но в настоящее время ре-

комендации Международной ассоциации групп по исследованию диабета при беременности (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)) были приняты официально в Италии и Германии (табл.).

Таблица

Современные подходы к диагностике гестационного сахарного диабета (по данным мировых профессиональных сообществ и организаций)

Проф. сообщество / организация (год)	Скрининговый метод	ОГТТ / количество глюкозы	Глюкоза натощак, ммоль/л	Гликемия через 1 ч, ммоль/л	Гликемия через 2 ч, ммоль/л	Гликемия через 3 ч, ммоль/л
WHO (2013) ¹	Универсальный	75 г	5,1–6,9	≥ 10,0	8,5–11,0	–
ACOG (2013) ²	Универсальный, 50 г-тест	100 г	≥ 5,3	≥ 10,0	≥ 8,6	≥ 7,8
CDA (2013) ¹	Универсальный, 50 г-тест	75 г	≥ 5,3	≥ 10,6	≥ 9,0	–
IADPSG (2010) ¹	Универсальный	75 г	≥ 5,1	≥ 10,0	≥ 8,5	–
ADA (2013) ¹	Универсальный	75 г	≥ 5,1	≥ 10,0	≥ 8,5	–
ADIPS (2014) ¹	Универсальный	75 г	≥ 5,1	≥ 10,0	≥ 8,5	–
USPSTF (2014) ²	Универсальный, 50 г-тест	100 г / 75 г	≥ 5,3	≥ 10,0	≥ 8,6	≥ 7,8
UK (NICE) (2015) ¹	Селективный, 75 г-тест	75 г	≥ 5,6	–	≥ 7,8	–
SFD/CNGOF (2010) ¹	Селективный (факторы риска)	75 г	≥ 5,3	–	≥ 7,8	–
JDS (2013) ²	Универсальный, 50 г-тест	75 г	≥ 5,1	≥ 10,0	≥ 8,5	–
NZMH (2014) ¹	Универсальный, HbA1c	75 г	≥ 5,5	–	≥ 9,0	–
BSD (2014) ¹	Универсальный, ГПН	75 г	≥ 5,1	≥ 10,0	≥ 8,5	–
INIH (2011) ¹	Селективный (факторы риска)	75 г	≥ 5,1	≥ 10,0	≥ 8,5	–
Хорватия, Petrovic (2014) ²	Универсальный	75 г	–	≥ 7,9	≥ 7,5	–

Примечание: 1 – для диагностики ГСД достаточно одного аномального значения показателя; 2 – для постановки диагноза ГСД необходимо два и более аномальных значения; ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба; ГПН – уровень глюкозы плазмы натощак; SFD/CNGOF: The Societe Francophone de Diabetologie/College National des Gynecologues et Obstetriciens francais; NZMH: The New Zealand Ministry of Health; INIH: The Italian National Institute of Health.

В развивающихся странах и даже в Европе, где хорошо развиты системы здравоохранения и медицинского страхования, отсутствует консенсус по оптимальному подходу к диагностике гипергликемии при беременности. Особенно это относится к вопросу целесообразности обследования групп риска (селективного скрининга) в сравнении с универсальным скринингом. По рекомендациям NICE (Великобритания), если беременная входит в группу высокого риска по развитию ГСД, то ОГТТ с 75 г глюкозы проводят сразу при постановке на учет и при отрицательном результате – повторно в 24–28 недель. В 16–18 недель

беременности для интерпретации результатов ОГТТ используются критерии ВОЗ (глюкоза плазмы через 2 ч ≥ 7,8 ммоль/л), уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 5,6 ммоль/л расценивается как ГСД [10].

В 2010 году международная Ассоциация исследований диабета при беременности (IADPSG) предложила консенсусные пороговые значения уровней глюкозы натощак, через 1 и 2 часа при проведении ОГТТ с 75 мг глюкозы, определяющие ГСД на основе отношения шансов, равного 1,75, в сравнении со средним уровнем глюкозы для маркеров диабетической фетопатии (крупный для гестационного возраста плод, ожире-

ние у плода и фетальная гиперинсулинемия) в рамках международного наблюдательного исследования HAPO [10]. Данные критерии были широко приняты и недавно признаны ВОЗ и Американской ассоциацией диабета (ADA) [9, 12]. Однако несоответствующие гестационному возрасту размеры плода (крупный плод) и его ожирение зависят не только от уровня глюкозы в крови матери. Например, применение рекомендуемого IADPSG порогового уровня глюкозы 8,5 ммоль/л (153 мг дл) через 2 часа при проведении ОГТТ, возможно, не настолько эффективно для выявления женщин с риском крупного плода, чем применение порогового уровня глюкозы, соответствующего немного более низкому отношению шансов, равному 1,5. Последний показатель соотносится со старым критерием ВОЗ 7,8 ммоль/л (140 мг/дл).

В последнее десятилетие мы наблюдаем изменения в рекомендациях многих профессиональных ассоциаций относительно поиска универсального подхода к скринингу. Несмотря на наличие доказательств, что селективный скрининг не выявляет почти половину случаев заболевания, продолжает вызывать озабоченность то, что универсальный скрининг и, соответственно, увеличение случаев ГСД будут создавать дополнительные логистические и экономические проблемы для систем здравоохранения, так как глюкозотолерантные тесты затратны в отношении как времени, так и расходов. С другой стороны, не признается проблема сложных протоколов для селективного скрининга, предъявляющая высокие требования к лицам, предоставляющим медицинские услуги, что, как следствие, приводит к последующему несоблюдению этих требований и к ложно-отрицательным результатам диагностики [13].

Принимая во внимание высокие показатели гипергликемии при беременности в большинстве популяций и тот факт, что селективный скрининг, основанный на известных факторах риска, имеет низкую чувствительность для выявления ГСД, представляется целесообразным рекомендовать вместо него универсальный скрининг. Такой подход строго рекомендован Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO). Помимо универсального скрининга FIGO рекомендует одноэтапный подход к диагностике и скринингу, рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения (WHO/ВОЗ) и IADPSG [9, 13].

Таким образом, всеобщий скрининг ГСД для всех беременных женщин между 24 и 28 неделями беременности рекомендован в США (US Preventive Services Task Force (USPSTF), 2008; US National Institutes of Health (US NIH), 2015; Американской диабетической Ассоциацией (American Diabetes Association (ADA), 2013)); Австралии и Новой Зеландии (Australian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS), 2013; Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists (RANZCOG), 2012); Канаде (Canadian Diabetes Association (CDA), 2003); Японии (Japan Diabetes Society (JDS), 2013); Бразилии (Brazilian Society of Diabetes (BSD), 2015) (табл.).

Из-за того, что ГСД в некоторой степени считается постпрандиальным клиническим расстройством, ОГТТ необходим для эффективного скрининга и диагностики ГСД. М. М. Agarwal [14] со своими коллегами изучал эффективность определения уровня глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) в качестве скринингового теста для ГСД и пришел к выводу, что он сильно

зависит от диагностических критериев. Он был совершенно прав, утверждая, что ГПН как начальная часть ОГТТ не может быть использована в качестве скринингового теста для ГСД. Кроме того, специфичность ГПН остается низкой, а ее повышение достигается за счет увеличения чувствительности. Но недавно IADPSG определили уровень ГПН < 5,1 ммоль/л как новый всеобщий скрининговый метод, который позволяет не проводить ОГТТ. Вопреки известным звеньям этиопатогенеза ГСД, IADPSG также предложили определение ГПН в качестве критерия для диагностики ГСД на ранних сроках беременности [9–10].

Применение этих критериев позволило в 3,5 раза увеличить выявление ГСД. Однако, по оценке специалистов, исследования «Гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности» (HAPO) допустили гипердиагностику ГСД [9–10]. Авторы в основном критиковали произвольно выбранные диагностические границы уровня глюкозы, особенно с очень высокой чувствительностью ГПН (> 5,1 ммоль/л), выступающего в качестве независимого диагностического критерия, что привело к гипердиагностике ГСД. В отличие от этого наблюдения, ряд исследователей нашли в ретроспективном когортном исследовании, что глюкоза плазмы больше 10,0 ммоль/л внесла наиболее существенный вклад в увеличение частоты диагностики ГСД. По данным американского Национального Института Здоровья (NIH), критерии HAPO ответственны за многократное увеличение распространенности ГСД без явного снижения характерных осложнений беременности. Кроме того, по мнению некоторых авторов, может потребоваться адаптация диагностических критериев HAPO для некоторых этнических групп или географических регионов, так как исследования HAPO не включали участников из всех регионов мира [9–10, 13–15]. Является ли ошибкой полагать, что не будут разработаны и приняты единые диагностические критерии ГСД для различных популяций? В случае отрицательного ответа, не стоит ли разработать критерии с учетом территориальных и национальных особенностей? Это может быть проще и целесообразнее, так как разные популяции отличаются эпидемиологически и (эпигенетически). Они также имеют различные культурные и социально-экономические характеристики, фоновые показатели сахарного диабета 2 типа и пищевые привычки, ведут различный образ жизни [4, 14].

Ученые Хорватии – V. Tomić и O. Petrovi и соавт. [16] предложили свой подход к диагностике ГСД. Новый взгляд заключается в проведении скрининга путем измерения глюкозы в плазме для выявления манифестного сахарного диабета в популяциях с высоким риском раннего начала заболевания и тестирования до 20 недель беременности, что может стать кардинальным изменением стратегий для диагностики гипергликемии. С целью повышения эффективности диагностики ГСД они предложили быстрый и простой одношаговый подход к скринингу и диагностике ГСД. Согласно предложенной методике, беременных женщин с ГПН между 4,2 и 6,9 ммоль/л следует рассматривать как группу риска. Им должен быть проведен ОГТТ с 75 г глюкозы (в состоянии натощак). Беременных женщин с ГПН менее 4,2 ммоль/л (85 % чувствительности), скорее всего, можно охарактеризовать как здоровых и тогда никаких дальнейших действий не требуется [9]. Другие авторы также пытались опреде-

лить пороговый уровень ГПН, при котором нагрузочные тесты могут быть исключены. Используя пороговый уровень ГПН ниже 4,7 ммоль/л (чувствительность 86 %), М. М. Agarwal и соавт. [14] исключили диагноз ГСД в 49,9 % случаев. Однако пороговое значение ГПН 4,8 ммоль/л может снизить количество проведения ОГТТ только на 28,4 % [17]. Согласно полученным результатам, если глюкоза плазмы спустя 1 час после ее принятия меньше 7,9 ммоль/л, то ОГТТ можно не проводить, так как авторы считают, что это значение опровергает диагноз ГСД. Но если глюкоза плазмы больше 7,9 ммоль/л, ОГТТ должен быть выполнен и диагноз ГСД может быть установлен только в случае, если во 2-м исследовании глюкоза плазмы через 120 мин больше 7,5 ммоль/л. Определение уровня глюкозы после принятия 75 г глюкозы и последующее определение гликемии через 1 час с превышением порогового уровня (7,9 ммоль/л) позволяет завершить диагностику и поставить диагноз немедленно, в то же посещение, но необходимо также сдать дополнительный образец крови еще через 1 час. Для того, чтобы этот алгоритм был достаточно эффективным, период между измерением ГПН и гликемии после 1 часа должен быть короче, чем 1 час [14]. Помимо того, что процесс диагностики становится быстрее, предложенная процедура рационализирует расходы, а также менее неприятна для женщин из-за уменьшения количества взятия образцов (всего три вместо пяти-шести). Одношаговая процедура по скринингу/диагностике ГСД рекомендуется также ВОЗ (2013).

В недавнем исследовании в пределах популяции одной территории были приняты новые диагностические критерии ГСД относительно ОГТТ с 75 г глюкозы: после 1-го часа уровень глюкозы больше 7,9 ммоль/л, после 2-го – больше 7,5 ммоль/л. В контрольной группе беременных женщин был существенно более низкий процент крупных новорожденных, кесаревых сечений из-за диспропорции головки плода и таза матери, новорожденных с гипербилирубинемией, чем в основной группе. Это обусловлено тем, что предполагается осведомленность системы здравоохранения о случаях материнской гипергликемии > 7,9 ммоль/л, независимо от наличия диагноза ГСД. Это мнение согласуется с клиническими рекомендациями Clinical Practice Guidelines of CDA Expert Committee [18].

Золотое правило гликемического контроля во время беременности – уровень глюкозы в плазме должен быть как можно ближе к норме без развития гипогликемии. Контроль уровня глюкозы в крови может быть осуществлен путем самоконтроля или его непрерывного мониторинга. С целью анализа средних показателей гликемии за определенный период времени известно определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликированного альбумина, фруктозамина, 1,5-ангидроглюцитрола.

Текущий стандарт ГСД включает в себя самоконтроль глюкозы в плазме (СКГП). Самоконтроль уровня глюкозы в капиллярной крови осуществляется ежедневными частыми измерениями уровня глюкозы в капиллярной крови ручным глюкометром. Они показывают уровень глюкозы только во время измерения, но между ними можно пропустить гипер- или гипогликемическое состояние. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность самоконтроля уровня глюкозы для достижения строго гликемического контроля с целью сокращения

осложнений при беременности. СКГП обеспечивает строгий контроль гликемии. Это также позволяет пациентам проанализировать взаимосвязь между приемами пищи, перекусами, физической активностью и уровнем глюкозы в крови. Корректировки инсулинотерапии в соответствии с СКГП продемонстрировали ценность метода путем уменьшения количества случаев макросомии, гипогликемии новорожденных и кесарева сечения. Однако он отражает только уровень глюкозы в крови на момент измерения, который подвержен таким факторам, как эмоции или диета, и не дает никакой оценки среднего уровня гликемии. Кроме того, боль и неудобство забора крови из пальца (в большинстве случаев шесть-семь раз в день) часто приводят к плохому комплаенсу [9].

Непрерывный мониторинг глюкозы может улучшить гликемический контроль в течение третьего триместра беременности и снизить риск макросомии у беременных женщин с существующим до беременности диабетом 1-го типа, но потенциальное использование данного метода при ГСД ожидает дальнейших данных и анализа эффективности затрат. Он имеет высокую стоимость и должен быть выполнен специалистом в области здравоохранения. Прибор непрерывного мониторинга уровня глюкозы крови состоит из подкожного энзиматического сенсора, прикрепленного к неимплантированному передатчику, который передает показания ресиверу и обеспечивает многочисленные автоматические измерения уровня глюкозы в интерстиции, калиброванные по плазме. Непрерывный мониторинг позволяет обнаружить практически все колебания уровня глюкозы и помогает корректировать лечение; может выявлять высокие постпрандиальные уровни глюкозы в крови и ночную гипогликемию. Тем не менее каких-либо явных преимуществ для матери и плода при беременности в сочетании с ГСД не отмечено [19].

Самоконтроль глюкозы плазмы является важной частью текущего мониторинга ГСД, но имеет ограничения и не заменяет информацию, определяемую индикаторами гликемического контроля.

Известно, что среди гликированных белков, представляющих интерес в отношении диабета, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) был идентифицирован более 40 лет назад. Он в настоящее время широко используется в качестве стандартного маркера лечения диабета. Помимо диагностического значения, он обеспечивает оценку гликемии в течение длительного времени, что тесно связано с риском развития диабетических осложнений. HbA_{1c} представляет собой гемоглобин с присоединенной глюкозой к N-терминальному валину бета-цепи. Так как продолжительность жизни эритроцита составляет приблизительно 120 дней, HbA_{1c}, следовательно, отражает средний уровень гликемии за последние 1–4 месяца: 50 % отражают уровень глюкозы в плазме за последний месяц, 25 % отражают уровень глюкозы в плазме за последние 1–2 месяца, а еще 25 % – уровень глюкозы в плазме в течение последних 2–4 месяцев. К тому же, в течение беременности резистентность к инсулину быстро возрастает и изменяется толерантность к глюкозе [20]. Хорошо известно соотношение HbA_{1c} с микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями диабета. Тем не менее беременные женщины обычно исключаются из этих клинических исследований, поскольку хронические диабетические осложнения, в отличие от

ГСД, обычно не развиваются в течение короткого периода. Сообщалось, что при беременности, не осложненной диабетом, уровень HbA1c характеризуется двухфазным изменением, происходящим на 24 неделе беременности: HbA1c имеет тенденцию к уменьшению в середине беременности и увеличению к концу беременности [21]. В исследовании, проведенном L. R. Nielsen и соавт. [22], уровень HbA1c начал снижаться с ранних сроков беременности и далее уменьшался в поздние сроки беременности.

Недостатки HbA1c включают ограниченную интерпретируемость в определении продолжительности жизни измененных эритроцитов. У пациентов с железodefицитной анемией HbA1c повышен и, как уже было продемонстрировано, уровни HbA1c также повышаются при дефиците железа без анемии [23]. При расследовании влияния дефицита железа на HbA1c у 47 беременных женщин без диабета в Японии, K. Hashimoto и соавт. [24] обнаружили, что у нормальных беременных женщин дефицит железа прогрессирует к концу беременности и существует значительная отрицательная корреляция между HbA1c, сывороточным ферритином и степенью насыщения железом. Поэтому у беременных женщин, не страдающих диабетом, в конце беременности по мере развития дефицита железа, HbA1c увеличивается. Неизвестно, возможно ли путем приема препаратов железа во время беременности нейтрализовать это явление. K. Hashimoto и соавт. [25] провели продолжительное исследование 17 беременных женщин с диабетом (шесть с ГСД) и обнаружили, что уровни HbA1c также выше в конце беременности, во время которой большинство женщин испытывают дефицит железа. В недавнем многоцентровом исследовании, направленном на определение детерминанты HbA1c у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, индекс массы тела коррелировал с более высоким HbA1c при множественном регрессионном анализе [26]. Во время беременности проведено мало исследований, тем не менее в исследовании, проведенном the Japan GA Study Group [27] с участием 574 здоровых японских беременных женщин, в котором анализировали влияние гликированного альбумина HbA1c и других факторов во время беременности, уровни HbA1c были выше в группе с ожирением, по сравнению с контрольной группой.

Недавно R. C. E. Hughes и соавт. [28] предложили многообещающий вариант по выявлению женщин с ГСД и повышенным риском неблагоприятных исходов беременности с помощью определения гликированного гемоглобина (HbA1c) > 5,9 % на ранних сроках беременности и раннего проведения ОГТТ в сроке < 20 недель беременности. Другая группа авторов обнаружила, что уровень HbA1c сильно зависит от инсулинорезистентности, гестационного возраста, заболевания почек и печени и этнической принадлежности [29].

Хотя определение уровня HbA1c имеет меньшую прогностическую ценность по сравнению с ГПН и ОГТТ в отношении ГСД, его измерение у беременных женщин не должно быть полностью прекращено из-за того, что повышенные значения могут быть простым и быстрым скрининговым тестом по определению ГСД [15].

По данным исследований Т. В. Саприной и соавт. [30], при расчете чувствительности иммунотурбидиметрического метода определения гликированного гемоглобина у 100 % женщин, которым ГСД был диагностирован при проведении ОГТТ, HbA1c определял-

ся более 5,5 % (чувствительность для HbA1c составила 0,91, специфичность – 0,83). Наличие анемии 1 степени у беременных женщин не оказывало значимого влияния на диагностическую ценность метода (в случае наличия анемии чувствительность метода – 0,9, специфичность – 0,7). Высокая чувствительность и специфичность метода определения HbA1c для диагностики ГСД позволяет его применять начиная с I триместра без учета традиционных факторов риска, что будет способствовать ранней диагностике гестационных нарушений углеводного обмена, а следовательно, и ранней терапевтической интервенции с целью снижения риска перинатальных осложнений.

Следует отметить, что даже в тех случаях, когда диагноз ГСД не ставят, судя по нормальному значению ОГТТ, часто гипергликемия из-за чрезмерного употребления углеводов и пищи с высоким гликемическим индексом может вызвать перинатальные осложнения. Следует подчеркнуть, что нормализация гликемии спустя 2 часа не всегда может гарантировать отсутствие специфических осложнений. В этих случаях повышенный HbA1c обычно является надежным индикатором текущей гипергликемии и ее осложнений. Важно сделать вывод, что вышеупомянутые специфические осложнения при беременности целесообразнее обозначить как гипергликемические осложнения, а не обусловленные исключительно ГСД. Наиболее важно обнаружить эпизоды гипергликемии во время беременности [10].

Гликированный альбумин (GA) представляет собой кетоамин, образованный из неферментативной реакции путем связывания между четырьмя лизиновыми остатками альбумина и глюкозы. Гликированный альбумин, как и HbA1c, представляет собой соединение, но примерно в 10 раз более чувствителен к гликированию, чем гемоглобин. Поскольку период полувыведения альбумина составляет около 14 дней, измерения GA дают информацию о более коротком периоде воздействия циркулирующей глюкозы, чем HbA1c – около 2–3 недель. Таким образом, GA является лучшим показателем кратковременного гликемического контроля, чем HbA1c. Это может представлять большой интерес в контроле ГСД, поскольку метаболические изменения намного более динамичны, чем показатели за 2–3 месяца, оцененные с помощью HbA1c. Результаты исследования J. Pan и соавт. [31], в котором приняли участие 713 беременных женщин с показателями ОГТТ, превышающими норму, свидетельствуют, что по сравнению с HbA1c, GA более тесно коррелирует с тощачковым и постпрандиальным уровнем глюкозы, независимо от резистентности к инсулину и артериального давления, и поэтому может быть лучшим показателем мониторинга у женщин с ГСД. После описания того, что у женщин в пременопаузе, в отличие от HbA1c, GA не зависит от железodefицитной анемии или железodefицитных состояний, K. Hashimoto и соавт. [24] провели исследование 47 японских беременных женщин без диабета, которое доказало, что в отличие от того, что происходит с HbA1c во время беременности, GA не зависит от дефицита железа. Эти же исследователи позже сообщили об этом явлении у беременных женщин с диабетом. GA также не подвержен влиянию гемодилюционной анемии беременности [25]. С другой стороны, он может зависеть от условий, влияющих на метаболизм альбумина, таких как нефротический синдром или

дисфункция щитовидной железы. Исследования также подтвердили, что повышение индекса массы тела (ИМТ) отрицательно влияет на уровни GA. Одно исследование показало, что уровни GA уменьшались с увеличением индекса массы тела (ИМТ) у 2 563 пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе [32]. Эти результаты были дополнительно подтверждены у пациентов с диабетом 2-го типа и страдающих ожирением детей без диабета. Основным механизмом уменьшения уровней GA при повышении ИМТ может быть связан с тем, что люди с ожирением находятся в состоянии хронического воспаления и имеют более короткоживущий альбумин. Исследование с участием 2 118 беременных женщин (639 с ГСД и 1470 с нормальной толерантностью к глюкозе во время беременности), целью которого было оценка GA в качестве потенциального маркера гликемии при ГСД, также показало, что ИМТ до беременности является важным фактором, влияющим на уровни GA во время беременности [33].

На настоящий момент не оценены референсные значения GA. В 2012 году the Japan GA Study Group провела исследование с участием 574 здоровых японских беременных женщин по определению контрольных интервалов GA и HbA1c в качестве гликемических контрольных маркеров: были проанализированы время их циркуляции и влияющие факторы во время беременности. Референсные значения GA и HbA1c при нормальной беременности составляли 11,5–15,7 % и 4,5–5,7 %, соответственно. Кроме того, они отметили, что уровни GA были уменьшены у страдающих ожирением беременных женщин (ИМТ ≥ 25 кг/м²) и у пациентов с протеинурией. Ранее диапазон GA, предложенный для американского населения, составил 11,9–15,8 % и диапазон GA для китайского населения – 11–17 %. Необходимо признать возможность этнических различий в GA, как описано для HbA1c, но эти диапазоны весьма схожи [20].

Ряд исследований посвящен анализу взаимосвязей между индикаторами гликемического контроля и осложнениями в перинатальном периоде. The GA Study Group of the Japanese Society of Diabetes and Pregnancy, учитывая верхние пределы для HbA1c и GA (5,7 % и 15,7 % соответственно) у нормальных беременных женщин, отмечали, что случаи неонатальной гипогликемии, полицитемии, респираторных расстройств и пролонгированной беременности были выше в группе женщин с GA более 15,7 %. С другой стороны, было отмечено отсутствие значительного увеличения заболеваемости в группе женщин с HbA1c более чем 5,7 %, по сравнению с группой женщин с HbA1c равным 5,7 % или менее. Хотя более точное суждение должно быть проверено путем ROC-анализа для разных случаев, в этом случае GA был более точным, по сравнению с HbA1c для прогнозирования перинатальных осложнений [34]. Что касается гипогликемии (наиболее частое осложнение у новорожденных) и гипокальциемии, HbA1c не отличался между двумя группами. С точки зрения осложнений новорожденных, GA полезен для гликемического контроля у беременных с диабетом. Исследование случай-контроль, проведенное Li et al. [33] у 2 118 беременных женщин из Китая (639 с ГСД и 1 479 – контрольная группа) обнаружило уровень GA $\geq 11,6$ % в качестве лучшего маркера для определения эффективности гликемического контроля ГСД. Также показано, что риск рождения ребенка весом ≥ 3500 г и макросомии значительно увеличился с уровнями GA $\geq 13,0$ % и $\geq 12,0$ % на

36–38 неделе беременности. На основе этих данных некоторые авторы теперь предлагают использовать мониторинг GA один раз в 3–4 недели, чтобы уменьшить частоту СКГП, тем самым повысить комплаенс и снизить уровень расходов [28–29]. Другие подчеркивают потенциальную значимость полученной комбинированной информации от СКГП и маркера, который точно отражает изменения уровня глюкозы в крови и гликемический статус для коротких периодов времени при ГСД, как представляется в случае GA [23–24].

Сывороточный фруктозамин – общее название плазменных белков (кетоаминов), образованных неферментативным присоединением глюкозы к аминокетогруппам белков (в основном, альбумина). Поскольку жизненный цикл гликированных белков составляет от 14 до 21 суток, то определение фруктозамина отражает степень гликемии на протяжении 2–3 недель до исследования, поэтому сывороточный фруктозамин является кратковременным маркером [20]. Фруктозамин, по-видимому, не зависит от характеристик гемоглобина. Тем не менее, в отличие от HbA1c или GA, на него влияет гемодилюционная анемия, которая часто развивается во время беременности. Поскольку 60–70 % сывороточного белка представлено альбумином, такие состояния, как нефротический синдром или гипертиреоз, также могут влиять на уровни фруктозамина. Его измерение является быстрым, недорогим, точным и технически простым, тем не менее это не распространено в клинической практике. Фруктозамин был представлен как маркер индикации (период гликемии и изменчивости уровня глюкозы) и маркер риска (предиктор того, что будет происходить) при диабете [35]. В настоящее время он используется в популяциях, где HbA1c считается неточным отражением гликемии, включая гемоглобинопатию и тяжелое заболевание почек. Фруктозамин и GA имеют связь с микрососудистой, макрососудистой заболеваемостью и смертностью у пациентов с диализом, тогда как многие исследования сообщали об отсутствии связи HbA1c с этими результатами [20].

Поскольку толерантность к глюкозе способна очень быстро изменяться во время беременности, фруктозамин может играть важную роль в контроле ГСД. Существует несколько исследований, пытающихся оценить ассоциации между уровнем фруктозамина и состоянием плода. Исследование, проводимое M. R. Delgado и соавт. [36], включало 41 беременную женщину с диабетом (27 – с ГСД), оценивало фруктозамин, HbA1c и уровень глюкозы в крови с целью определения корреляции между метаболическим контролем и фетальной макросомией. Никакой ассоциации не было продемонстрировано. Корреляция, наблюдаемая между фруктозамином и глюкозой натощак ($r = 0,627$, $p < 0,001$), была выше, чем у HbA1c и глюкозой крови ($r = 0,516$, $p < 0,001$). Другое исследование 91 беременной женщины с сахарным диабетом показало, что уровень фруктозамина в плазме во втором триместре связан с наличием или отсутствием эхокардиографических врожденных кардиопатий.

1,5-ангидроглюцитол (1,5-AG) представляет собой моносахарид, отражающий средний уровень гликемии ориентировочно за последние 2–14 дней. Актуальность 1,5-AG для гликемического контроля связана с тем, что обычно почти весь 1,5-AG подвергается обратной реабсорбции в почечных канальцах. Однако, когда гликемия превышает почечный порог

(10 ммоль/л), глюкоза конкурирует с 1,5-AG за реабсорбцию в почечных канальцах, и 1,5-AG выводится с мочой, что приводит к снижению уровня его циркуляции в крови. В результате, чем чаще наблюдаются эпизоды гипергликемии больше 10 ммоль/л, тем ниже будет уровень 1,5-AG в крови. При диализе или хронической болезни почек IV–V стадии реабсорбция 1,5-AG уменьшается и, следовательно, уровень 1,5-AG низкий. В других условиях, таких как оксигипергликемия, например, у пациентов с циррозом печени, получающих долгосрочное парентеральное питание, уровень 1,5-AG является аномально низким. Во время беременности почечный порог для глюкозы уменьшается, глюкозурия может появиться независимо от толерантности к глюкозе, из-за этого уровень 1,5-AG во время беременности является низким. Таким образом, сывороточный 1,5-AG неточно отражает гликемический контроль у беременных с диабетом [20, 37].

ВЫВОДЫ

Гестационный сахарный диабет является сложной проблемой акушерства и общественного здоровья, которая заслуживает дальнейшего рассмотрения и изучения. Сохраняются различные подходы к скринингу и диагностике в профессиональных сообществах. Самоконтроль уровня глюкозы в крови и HbA1c на сегодняшний день – основа метаболического контроля ГСД. Однако оба метода имеют ограничения и не отражают в полной мере вариабельность гликемии и мета-

болических изменений у беременных. Все гликемические маркеры, основанные на реакции гликирования, обладают сопоставимым списком достоинств и недостатков. Гликированный альбумин является привлекательным нетрадиционным маркером гликемического контроля у беременных женщин с диабетом: он обеспечивает точную информацию за предыдущие 2–3 недели, на него не влияют железодефицитные состояния, характерные для всей беременности, и, по-видимому, он превосходит HbA1c для прогнозирования некоторых перинатальных осложнений. Фруктозамин как маркер ГСД имеет недорогое и технически простое лабораторное определение. Однако, в отличие от гликированного гемоглобина, на него влияет гемодилуционная анемия, которая является физиологической адаптацией во время беременности, и имеется мало данных о его связи с клиническими исходами.

Любой предложенный набор критериев для диагностики ГСД потребует консенсусного подхода на основе баланса между рисками и преимуществами в конкретных социальных, экономических и клинических контекстах. Рандомизированные клинические испытания могут помочь установить правильность и полезность этих биомаркеров в качестве альтернативы HbA1c при ГСД. Кроме того, помимо оценки гликемического контроля и перинатальных осложнений, гликемические маркеры могут помочь в выборе лечения или определить предикторы сахарного диабета в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. № 19. С. 104–112.
2. Добрынина И. Ю., Карпин В. А. Заболеваемость сахарным диабетом в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 1. С. 51–55.
3. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Конченкова Е. Н., Кельдасова М. Р. Применение современных подходов диагностики гестационного сахарного диабета // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 1. С. 10–15.
4. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas Seventh Edition 2015 provides the latest national, regional and global data on diabetes. URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (дата обращения: 31.01.2019).
5. Гестационный сахарный диабет: клинич. рекомендации МЗ РФ, 2016. 27 с.
6. NICE Guideline. 2015. Diabetes and Pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period; cited 2016 Jul 18. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/> (дата обращения: 05.02.2019).
7. Evers I. M., de Valk H. W., Mol B. W., ter Braak E. W., Visser G. H. Macrosomia Despite Good Glycaemic Control in Type I Diabetic Pregnancy; Results of a Nationwide Study in The Netherlands // Diabetologia. 2002. No. 45. P. 1484–1489.
8. International Diabetes Federation. Global Guideline on pregnancy and diabetes; [cited 2016 Jul 18]. URL:

REFERENCES

1. Dedov I. I., Shestakova M. V., Galstyan G. R. The Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in the Adult Population of Russia (NATION study) // Diabetes Mellitus. 2016. No. 19. P. 104–112. (In Russian).
2. Dobrynina I. Yu., Karpin V. A. Incidence of Diabetes in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra // Vestnik SurGU. Medicina. 2018. No. 1. P. 51–55. (In Russian).
3. Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Konchenkova E. N., Keldasova M. R. Application of Modern Approaches to Gestational Diabetes Mellitus Diagnostics // Vestnik SurGU. Medicina. 2017. No. 1. P. 10–15. (In Russian).
4. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas Seventh Edition 2015 provides the latest national, regional and global data on diabetes. URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (accessed: 31.01.2019).
5. Clinical Guidelines. Gestatsionnyi sakharnyi diabet. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF, 2016. 27 p. (In Russian).
6. NICE Guideline. 2015. Diabetes and Pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period; [cited 2016 Jul 18]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021> (accessed: 05.02.2019).
7. Evers I. M., de Valk H. W., Mol B. W., ter Braak E. W., Visser G. H. Macrosomia Despite Good Glycaemic Control in Type I Diabetic Pregnancy; Results of a Nationwide Study in The Netherlands // Diabetologia. 2002. No. 45. P. 1484–1489.
8. International Diabetes Federation. Global Guideline on pregnancy and diabetes; [cited 2016 Jul 18]. URL:

- http://www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy_EN_RTP.pdf (дата обращения: 17.02.2019).
9. Hod M., Kapur A., Sacks D. A., Hadar E., Agarwal M., Di Renzo G. C. 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. No. 131 (Suppl. 3). P. 173–211.
 10. Petrovic O., Belci D. A Critical Appraisal and Potentially New Conceptual Approach to Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes // *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2017. Vol. 37. No. 6. P. 691–699.
 11. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes // *N. Engl. J. Med.* 2008. No. 358 (19). P. 1991–2002.
 12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – Classification and Diagnosis of Diabetes // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38 (Suppl. 1). P. 8–16.
 13. Сухих Г. Т., Ход М. На пути к Европейскому консенсусу по гестационному сахарному диабету: рациональное руководство по обследованию, лечению и уходу // *Акушерство и гинекология.* 2017. № 4. С. 5–12.
 14. Agarwal M. M. Evolution of Screening and Diagnostic Criteria for GDM Worldwide. In: Kim C., Ferrara A. eds. *Gestational Diabetes During and after Pregnancy.* Illustrated edition. London: Springer-Verlag Ltd., 2010. P. 35–48.
 15. Donovan L., Hartling L., Muise M., Guythrie A., Vandermeer B., Dtyden D. M. Screening Tests for Gestational Diabetes: a Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force // *Annals of Internal Medicine.* 2013. No. 159. P. 123–129.
 16. Tomic V., Petrovic O. et al. Gestational Diabetes and Pregnancy Outcome – Do We have Right Diagnostic Criteria? // *Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine.* 2013. No. 26. P. 854–859.
 17. Anderson V., Ye C., Sermer M., Connelly P. W., Hanley A. J., Zinman B. et al. Fasting Capillary Glucose as a Screening test for Ruling out Gestational Diabetes Mellitus // *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* Canada. 2013. No. 35. P. 515–522.
 18. Thompson D., Berger H., Feig D., Gagnon R., Kader T., Keely E. et al. Diabetes and Pregnancy // *Canadian Journal of Diabetes.* 2013. No. 37. P. 168–183.
 19. Secher A. L., Ringholm L., Andersen H. U., Damm P., Mathiesen E. R. The Effect of Real-time Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women with Diabetes: a Randomized Controlled Trial // *Diabetes Care.* 2013. No. 36 (7). P. 1877–1883.
 20. Mendes N., Ribeico R. T., Serrano F. Beyond Self-Monitored Plasma Glucose and Hba1c: The Role of Non-Traditional Glycaemic Markers in Gestational Diabetes Mellitus // *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2018. No. 38 (6). P. 762–769.
 21. Hiramatsu Y., Shimizu I., Omori Y., Nakabayashi M. JGA (Japan Glycated Albumin Study Group). Determination of Reference Intervals of Glycated Albumin And Hemoglobin A1C in Healthy Pregnant Japanese Women and Analysis of Their Time Courses and Influencing Factors During Pregnancy // *Endocrine Journal.* 2012. No. 59. P. 145–151.
 22. Nielsen L. R., Ekbom P., Damm P., Glumer C., Frandsen M. M., Jensen D. M. et al. HbA1c Levels are Significantly http://www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy_EN_RTP.pdf (accessed: 17.02.2019).
 9. Hod M., Kapur A., Sacks D. A., Hadar E., Agarwal M., Di Renzo G. C. 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. No. 131 (Suppl. 3). P. 173–211.
 10. Petrovic O., Belci D. A Critical Appraisal and Potentially New Conceptual Approach to Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes // *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2017. Vol. 37. No. 6. P. 691–699.
 11. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes // *N. Engl. J. Med.* 2008. No. 358 (19). P. 1991–2002.
 12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – Classification and Diagnosis of Diabetes // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38 (Suppl. 1). P. 8–16.
 13. Sukhikh G. T., Hod M. Towards a European Consensus on Gestational Diabetes Mellitus: A Pragmatic Guide for Diagnosis, Management, and Care // *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2017. No. 4. P. 5–12. (In Russian).
 14. Agarwal M. M. Evolution of Screening and Diagnostic Criteria for GDM Worldwide. In: Kim C., Ferrara A. eds. *Gestational Diabetes During and after Pregnancy.* Illustrated edition. London: Springer-Verlag Ltd., 2010. P. 35–48.
 15. Donovan L., Hartling L., Muise M., Guythrie A., Vandermeer B., Dtyden D. M. Screening Tests for Gestational Diabetes: a Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force // *Annals of Internal Medicine.* 2013. No. 159. P. 123–129.
 16. Tomic V., Petrovic O. et al. Gestational Diabetes and Pregnancy Outcome – Do We have Right Diagnostic Criteria? // *Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine.* 2013. No. 26. P. 854–859.
 17. Anderson V., Ye C., Sermer M., Connelly P. W., Hanley A. J., Zinman B. et al. Fasting Capillary Glucose as a Screening Test for Ruling out Gestational Diabetes Mellitus // *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* Canada. 2013. No. 35. P. 515–522.
 18. Thompson D., Berger H., Feig D., Gagnon R., Kader T., Keely E. et al. Diabetes and Pregnancy // *Canadian Journal of Diabetes.* 2013. No. 37. P. 168–183.
 19. Secher A. L., Ringholm L., Andersen H. U., Damm P., Mathiesen E. R. The Effect of Real-time Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women with Diabetes: a Randomized Controlled Trial // *Diabetes Care.* 2013. No. 36 (7). P. 1877–1883.
 20. Mendes N., Ribeico R. T., Serrano F. Beyond Self-Monitored Plasma Glucose and Hba1c: The Role of Non-Traditional Glycaemic Markers in Gestational Diabetes Mellitus // *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2018. No. 38 (6). P. 762–769.
 21. Hiramatsu Y., Shimizu I., Omori Y., Nakabayashi M. JGA (Japan Glycated Albumin Study Group). Determination of Reference Intervals of Glycated Albumin And Hemoglobin A1C in Healthy Pregnant Japanese Women and Analysis of Their Time Courses and Influencing Factors During Pregnancy // *Endocrine Journal.* 2012. No. 59. P. 145–151.
 22. Nielsen L. R., Ekbom P., Damm P., Glumer C., Frandsen M. M., Jensen D. M. et al. HbA1c Levels are Significantly

- Lower in Early and Late Pregnancy // *Diabetes Care*. 2004. No. 27. P. 1200–1201.
23. Koga M., Morita S., Saito H., Mukai M., Kasayama S. Association of Erythrocyte Indices with Glycated Haemoglobin in Pre-Menopausal Women // *Diabetic Medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2007. No. 24. P. 843–847.
24. Hashimoto K., Noguchi S., Morimoto Y., Hamada S., Wasada K., Imai S., et al. A1C but not Serum Glycated Albumin is Elevated in Late Pregnancy Owing to Iron Deficiency // *Diabetes Care*. 2008. No. 31. P. 1945–1948.
25. Hashimoto K., Osugi T., Noguchi S., Morimoto Y., Wasada K., Imai S., et al. A1C but not Serum Glycated Albumin Is Elevated Because Of Iron Deficiency In Late Pregnancy In Diabetic Women // *Diabetes Care*. 2010. No. 33. P. 509–511.
26. Sakane N., Sato J., Tsushita K., Tsujii S., Kotani K., Tominaga M., et al. Determinants of Glycated Hemoglobin in Subjects with Impaired Glucose Tolerance: Subanalysis of the Japan Diabetes Prevention Program // *Journal of Clinical Medicine Research*. 2017. No. 9. P. 360–365.
27. Hiramatsu Y., Shimizu I., Omori Y., Nakabayashi M. JGA (Japan Glycated Albumin Study Group). Determination of Reference Intervals of Glycated Albumin and Hemoglobin A1C in Healthy Pregnant Japanese Women and Analysis of Their Time Courses and Influencing Factors During Pregnancy // *Endocrine Journal*. 2012. No. 59. P. 145–151.
28. Hughes R. C. E., Moore M. P., Gullam J. E., Mohamed K., Rowan J. An Early Pregnancy HbA1c $\geq$ 5,9% (41 mmol/l) is Optimal for Detecting Diabetes and Identifies Women at Increased Risk of Adverse Pregnancy Outcomes // *Diabetes Care*. 2014. No. 37. P. 2953–2959.
29. Verhaeghe J., Van Herk E., Benhalima K., Mathieu C. Glycated Hemoglobin in Pregnancies at Increased Risk for Gestational Diabetes Mellitus // *European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology*. 2012. No. 161. P. 157–162.
30. Саприна Т. В., Тимохина Е. С., Ворожцова И. Н. Проблема диагностики гестационного сахарного диабета по уровню гликированного гемоглобина // *Diabetes mellitus*. 2012. № 4. С. 63–68.
31. Pan J., Zhang F., Zhang L., Bao Y., Tao M., Jia W. Influence of Insulin Sensitivity and Secretion on Glycated Albumin and Hemoglobin A1c in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus // *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*. 2013. No. 121. P. 252–256.
32. Wang F. F., Ma X. J., Hao Y. P., et al. Serum Glycated Albumin is Inversely Influenced by Fat Mass and Visceral Adipose Tissue in Chinese with Normal Glucose Tolerance // *PLoS One*. 2012. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051098> (дата обращения: 15.02.2019).
33. Li H. P., Wang F. H., Tao M. F., Huang Y. J., Jia W. P. Association Between Glycemic Control and Birthweight with Glycated Albumin in Chinese Women with Gestational Diabetes Mellitus // *Journal of Diabetes Investigation*. 2015. No. 7. P. 48–55.
34. Sugawara D., Maruyama A., Imanishi T., Sugiyama Y., Ichihashi K. Complications in Infants of Diabetic Mothers Related to Glycated Albumin and Hemoglobin Levels During Pregnancy // *Pediatrics & Neonatology*. 2016. No. 57. P. 496–500.
- Lower in Early and Late Pregnancy // *Diabetes Care*. 2004. No. 27. P. 1200–1201.
23. Koga M., Morita S., Saito H., Mukai M., Kasayama S. Association of Erythrocyte Indices with Glycated Haemoglobin in Pre-Menopausal Women // *Diabetic Medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2007. No. 24. P. 843–847.
24. Hashimoto K., Noguchi S., Morimoto Y., Hamada S., Wasada K., Imai S., et al. A1C but not Serum Glycated Albumin is Elevated in Late Pregnancy Owing to Iron Deficiency // *Diabetes Care*. 2008. No. 31. P. 1945–1948.
25. Hashimoto K., Osugi T., Noguchi S., Morimoto Y., Wasada K., Imai S., et al. A1C but not Serum Glycated Albumin Is Elevated Because Of Iron Deficiency In Late Pregnancy In Diabetic Women // *Diabetes Care*. 2010. No. 33. P. 509–511.
26. Sakane N., Sato J., Tsushita K., Tsujii S., Kotani K., Tominaga M., et al. Determinants of Glycated Hemoglobin in Subjects with Impaired Glucose Tolerance: Subanalysis of the Japan Diabetes Prevention Program // *Journal of Clinical Medicine Research*. 2017. No. 9. P. 360–365.
27. Hiramatsu Y., Shimizu I., Omori Y., Nakabayashi M. JGA (Japan Glycated Albumin Study Group). Determination of Reference Intervals of Glycated Albumin and Hemoglobin A1C in Healthy Pregnant Japanese Women and Analysis of Their Time Courses and Influencing Factors During Pregnancy // *Endocrine Journal*. 2012. No. 59. P. 145–151.
28. Hughes R. C. E., Moore M. P., Gullam J. E., Mohamed K., Rowan J. An Early Pregnancy HbA1c $\geq$ 5,9% (41 mmol/l) is Optimal for Detecting Diabetes and Identifies Women at Increased Risk of Adverse Pregnancy Outcomes // *Diabetes Care*. 2014. No. 37. P. 2953–2959.
29. Verhaeghe J., Van Herk E., Benhalima K., Mathieu C. Glycated Hemoglobin in Pregnancies at Increased Risk for Gestational Diabetes Mellitus // *European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology*. 2012. No. 161. P. 157–162.
30. Saprina T. V., Timokhina E. S., Vorozhtsova I. N. Glycated hemoglobin test: diagnostic difficulties in gestational diabetes // *Diabetes mellitus*. 2012. No. 4. P. 63–68.
31. Pan J., Zhang F., Zhang L., Bao Y., Tao M., Jia W. Influence of Insulin Sensitivity and Secretion on Glycated Albumin and Hemoglobin A1c in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus // *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*. 2013. No. 121. P. 252–256.
32. Wang F. F., Ma X. J., Hao Y. P., et al. Serum Glycated Albumin is Inversely Influenced by Fat Mass and Visceral Adipose Tissue in Chinese with Normal Glucose Tolerance // *PLoS One*. 2012. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051098> (accessed: 15.02.2019).
33. Li H. P., Wang F. H., Tao M. F., Huang Y. J., Jia W. P. Association Between Glycemic Control and Birthweight with Glycated Albumin in Chinese Women with Gestational Diabetes Mellitus // *Journal of Diabetes Investigation*. 2015. No. 7. P. 48–55.
34. Sugawara D., Maruyama A., Imanishi T., Sugiyama Y., Ichihashi K. Complications in Infants of Diabetic Mothers Related to Glycated Albumin and Hemoglobin Levels During Pregnancy // *Pediatrics & Neonatology*. 2016. No. 57. P. 496–500.

35. Ribeiro R. T., Macedo M. P., Raposo J. F. HbA1c, Fructosamine, and Glycated Albumin in the Detection of Dysglycaemic Conditions // *Current Diabetes Reviews*. 2016. No. 12. P. 14–19.
36. Delgado M. R., Novik A. V., Cardemil M. F., Santander A. D. Plasma Fructosamine to Evaluate Metabolic Control Among Women with Gestational Diabetes // *Revista Medica de Chile*. 2011. No. 139. P. 1444–1450.
37. Dungan K. M. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a Marker of Shortterm Glycemic Control and Glycemic Excursions // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2008. No. 8. P. 9–19.
35. Ribeiro R. T., Macedo M. P., Raposo J. F. HbA1c, Fructosamine, and Glycated Albumin in the Detection of Dysglycaemic Conditions // *Current Diabetes Reviews*. 2016. No. 12. P. 14–19.
36. Delgado M. R., Novik A. V., Cardemil M. F., Santander A. D. Plasma Fructosamine to Evaluate Metabolic Control Among Women with Gestational Diabetes // *Revista Medica de Chile*. 2011. No. 139. P. 1444–1450.
37. Dungan K. M. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a Marker of Shortterm Glycemic Control and Glycemic Excursions // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2008. No. 8. P. 9–19.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Конченкова Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: een79@yandex.ru.

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; главный врач, Сургутский клинический перинатальный центр; e-mail: info@surgut-kpc.ru.

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, директор Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Konchenkova – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: een79@yandex.ru.

Larisa D. Belotserkovtseva – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; Chief Medical Officer, Surgut Regional Clinical Prenatal Centre; e-mail: info@surgut-kpc.ru.

Lyudmila V. Kovalenko – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Director, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: lvkhome@yandex.ru.