

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, И. Ю. Добрынина, Е. Н. Конченкова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – провести анализ отечественных и зарубежных клинических рекомендаций и исследований для обобщения установленных стратегий и новых методов лечения гестационного сахарного диабета. **Материал и методы.** Проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций, рандомизированных контролируемых исследований, клинических рекомендаций за последние 7 лет из различных источников. **Результаты.** В обзоре представлено современное состояние различных подходов и методов лечения гестационного сахарного диабета. Модификация образа жизни, коррекция питания и инсулинотерапия остаются основными методами коррекции нарушений углеводного обмена во время беременности. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения безопасности и эффективности пероральных сахароснижающих препаратов у этой когорты пациенток.

Ключевые слова: диабет, беременность, гестационный сахарный диабет, образ жизни, ожирение, инсулинотерапия, метформин, глибурид.

Шифр специальности: 14.01.01 – Акушерство и гинекология;

14.03.03 – Патологическая физиология.

Автор для переписки: Конченкова Елена Николаевна, e-mail: een79@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире актуальна проблема повышения уровня глюкозы крови у женщин во время беременности. По оценкам Международной федерации диабета (IDF), каждый шестой живорожденный ребенок (16,8 %) испытывал гипергликемию внутриутробно [1]. При этом большинство случаев связаны с гестационным сахарным диабетом (ГСД). По данным международных исследований, около 10–17 % всех беременностей осложняются ГСД, и наблюдается тенденция к повсеместному росту заболеваемости.

Распространенность ГСД значительно варьируется в зависимости от частоты сахарного диабета (СД) 2-го типа в популяции и используемой системы скрининга, а также принятых критериев диагностики [1–3]. По данным федерального регистра СД, в Российской Федерации на 1 января 2019 г. состояли на диспансерном учете 4,58 млн человек (3,1 % населения), из них: 92 % (4,2 млн) – СД 2-го типа; 6 % (256 тыс.) – СД 1-го типа; 2 % (90 тыс.) – другие типы СД, в том числе 8 006 человек с ГСД [4].

MODERN VIEW ON THE TREATMENT PROBLEM OF GESTATIONAL DIABETES

L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko, I. Yu. Dobrynina, E. N. Konchenkova

Surgut State University, Surgut, Russia

The aim of the study is to analyze modern approaches to the treatment of gestational diabetes mellitus. **Material and methods.** The analysis of domestic and foreign publications, randomized controlled trials, and clinical practice guidelines for the last 7 years from various sources is conducted. **Results.** The review presents the current state of various approaches and methods of treatment for gestational diabetes mellitus. Lifestyle modification, dietary intervention and insulin therapy remain the main correction methods of carbohydrate metabolism disorders during pregnancy. Further research is needed to clarify the safety and efficacy of oral antihyperglycemic medications for female patients of this cohort.

Keywords: diabetes, pregnancy, gestational diabetes mellitus, lifestyle, obesity, insulin therapy, metformin, glyburide.

Code: 14.01.01 – Obstetrics and Gynaecology;

14.03.03 – Pathophysiology.

Corresponding Author: Elena N. Konchenkova, e-mail: een79@yandex.ru

Диабет во время беременности ассоциирован с краткосрочными и долгосрочными неблагоприятными последствиями для матери и ребенка. Все типы диабета связаны с повышенным риском гипертонических расстройств во время беременности, макросомии плода, неонатальной заболеваемости и перинатальной смертности, метаболических нарушений у детей в течение жизни [1–2].

Цель лечения диабета во время беременности заключается в том, чтобы снизить вероятность акушерских и перинатальных осложнений, а также отдаленных метаболических нарушений у матери и ребенка. Варианты лечения варьируются в зависимости от типа диабета, заключаясь в коррекции образа жизни и питания, назначении лекарственной терапии [2, 4].

Инсулинотерапия (ИТ) рассматривается как оптимальный и наиболее изученный вариант лечения беременных с ГСД, но вместе с тем имеет ряд ограничений, связанных с необходимостью обучения пациенток и частого динамического наблюдения, низкой комплаентностью вследствие многократных инъекций и измерений гликемии, а также риском гипогликемии. Инсулинорезистентность, свойственную беременности, возможно преодолевать с помощью инсулиносенситайзеров, в частности препаратов метформина [5–6].

Несмотря на продолжающиеся в течение десятилетий исследования по лечению диабета во время беременности, до настоящего времени не существует единого международного алгоритма ведения таких пациенток. На данный момент отсутствуют долгосрочные доказательства безопасности приема оральных противодиабетических средств, но в ряде стран их используют в качестве вспомогательной терапии ГСД. Например, глибурид был признан на V Международном семинаре-конференции по гестационному сахарному диабету, а в 2013 году метформин и глибурид были включены в руководство Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) и практический бюллетень Американского общества акушеров и гинекологов (ACOG). Возможно, изменения фенотипа популяции привели к ограниченной эффективности различных методов лечения. Тем не менее подходы к лечению беременных женщин с диабетом должны быть индивидуализированы и обоснованы с позиции доказательной медицины, чтобы сохранить здоровье матери и ребенка [5, 7].

Цель – провести анализ отечественных и зарубежных клинических рекомендаций и исследований для обобщения установленных стратегий и новых методов лечения гестационного диабета.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ зарубежных и отечественных публикаций, включая рандомизированные контролируемые исследования, посвященные проблеме ГСД за последние 7 лет из различных источников, включая ClinicalTrials.gov, PubMed и Cochrane Database of Systematic Reviews. Были использованы клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), эндокринологов, Международной федерации диабета (IDF), Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), Американского общества 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), Австралийского и Новозеландского королевского общества акушеров и гинекологов (RANZCOG), Международного общества матери и плода (SMFM), Международной ассоциации групп по исследованию диабета при беременности (IADPSG). Для поиска литературы использовали термины: диабет во время беременности, гестационный диабет, диета и диабет во время беременности, изменение образа жизни и диабет во время беременности, физические упражнения и диабет во время беременности, ожирение и диабет во время беременности, глибурид (глибенкламид) во время беременности, метформин и беременность, инсулинотерапия во время беременности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая распространенность ГСД требует тщательного анализа доступных и безопасных методов лечения этого заболевания. Основным препятствием является отсутствие международного консенсуса относительно подходов к диагностике и ведению женщин с ГСД. Целью лечения диабета во время беременности является минимизация отрицательных эффектов гипергликемии. Физиологические изменения беременности проявляются прогрессирующей инсулинорезистентностью, увеличением массы тела и композиционным изменением состава тела. Каждое из этих изменений может повлиять на успех в достижении терапевтических целей лечения диабета [5, 7].

Модификация образа жизни. Модификация образа жизни включает диету, физические упражнения и коррекцию массы тела – это лечение первой линии у женщин с ГСД. Консультирование по питанию и физической активности должно быть первичным инструментом в лечении ГСД. Женщины с ГСД должны получать практические знания по вопросам рационального питания для осознанного выбора правильного количества и качества потребляемой пищи и уровня физической активности. Во время беременности следует рекомендовать продолжать вести такой же здоровый образ жизни после родов с целью уменьшения в будущем риска метаболических расстройств и заболеваний сердечно-сосудистой системы [4, 7].

Рекомендации по прибавке веса должны учитывать исходный индекс массы тела. Физические упражнения могут улучшить толерантность к глюкозе во время беременности у женщин с ГСД, ACOG и ADA рекомендуют их как полезный вспомогательный метод. Рекомендованы аэробные дозированные физические нагрузки в виде ходьбы не менее 150 минут в неделю, плавание в бассейне, аквааэробика, стретчинг, йога и пилатес в модифицированной форме (за исключением упражнений, затрудняющих венозный возврат к сердцу), скандинавская ходьба (уровень доказанности А) [2, 4, 7]. 30 минут физической активности способны снизить уровень глюкозы у женщин с ГСД до 1,3 ммоль/л [8]. Недавно проведенный метаанализ показал, что физическая активность при беременности оказывает небольшой защитный эффект против развития ГСД [9]. Несколько небольших исследований, проведенных среди женщин с ГСД, которые в прошлом вели сидячий образ жизни, показали, что регулярные аэробные упражнения снижают уровень глюкозы натощак и после еды. Женщинам следует советовать про-

водить мониторинг активности плода и уровня глюкозы до и после упражнений. Регулярная физическая активность помогает беременным женщинам поддерживать физическую тренированность, контролировать массу тела, улучшает их психологическое благополучие, а также снижает риск ГСД при ожирении. Показано, что увеличение физической активности после родов среди женщин с ГСД в анамнезе связано со снижением риска прогрессирования СД 2-го типа [10].

Лечебное питание для оптимизации гликемического контроля должно быть основано на индивидуальных и культурных пищевых привычках, физической активности, измерениях уровня глюкозы и ожидаемых физиологических последствиях беременности для женщины и ее ребенка. Цели диеты при ГСД: снижение инсулинорезистентности, достижение тощаковой и постпрандиальной нормогликемии, обеспечение адекватных потребностей матери и плода, избегание кетонурии и кетонемии, нормальная прибавка массы тела во время беременности, профилактика макросомии плода. Во время беременности не рекомендуется низкокалорийная диета (менее 25 ккал/сут фактического веса или менее 1200–1600 ккал/сутки). «Голодная» кетонурия (повышение уровня β -гидроксibuтирата) у матери в третьем триместре может привести к интеллектуальному дефициту у потомства [2, 4, 7].

Согласно российским рекомендациям, при ГСД рекомендуется питание с полным исключением легкоусвояемых углеводов с высоким и средним гликемическим индексом (ГИ) и ограничением жиров с равномерным распределением суточного объема пищи на 4–6 приемов (уровень доказанности А). Рекомендованное количество углеводов – 175 г для адекватного обеспечения потребностей матери и плода или не менее 40 % от расчетной суточной калорийности питания под контролем гликемии и кетоновых тел в моче. При появлении кетонурии рекомендовано увеличить количество разрешенных углеводов. Углеводы распределяются на 3 основных приема пищи и 2–3 перекуса в день. Каждый прием пищи должен содержать медленно усваиваемые углеводы, белки, моно- и полиненасыщенные жиры, пищевые волокна. Суточное количество пищевых волокон должно быть не менее 28 грамм суммарно из клетчатки, разрешенных овощей, фруктов, листовых салатов, злаковых и отрубей. Не рекомендуется использовать фруктозу в качестве сахарозаменителя у беременных. Несмотря на то, что фруктоза имеет низкий ГИ и ее метаболизм не зависит от количества инсулина, она почти полностью метаболизируется печенью с последующей конверсией в глюкозу, гликоген, лактат и жир, способствует большой прибавке массы тела [2, 4, 5].

Около трети или половина женщин с гестационным диабетом могут достичь оптимального гликемического профиля только с помощью диеты, но оптимальный вариант диеты у беременных с диабетом обсуждается. ACOG предлагает вариант низкоуглеводной диеты, тогда как ADA и V Международный симпозиум по гестационному сахарному диабету не рассматривают конкретные рекомендации по диете или макроэлементам для женщин с диабетом из-за отсутствия адекватных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Диета с низким уровнем простых углеводов (33–40 % калорий), как полагают, ограничивает уровень постпрандиальной глюкозы и связанный с ним риск макросомии плода. Однако этот вариант требует увеличения

количества жиров в диете, что может способствовать инсулинорезистентности и привести к ожирению, печеночному стеатозу и метаболическому синдрому у потомства, что доказано в моделях на животных. Уровень триглицеридов и свободных жирных кислот в материнской крови является сильным предиктором избыточного отложения жировой ткани у плода, поэтому низкоуглеводная диета с высоким содержанием жиров может иметь неблагоприятные последствия [5, 7, 8].

Недавние РКИ у женщин с гестационным диабетом показали, что диета, содержащая сложные углеводы и клетчатку, низкий уровень простых углеводов (низкий ГИ) и меньшее количество насыщенных жиров, может быть эффективна для снижения постпрандиальной гипергликемии, предотвращая инсулинорезистентность и избыточный рост плода [11]. В недавнем перекрестном пробном исследовании 16 беременным женщинам с ГСД была предложена диета со сложными углеводами (60 %), диета с низким содержанием жира (25 %) или обычная низкоуглеводная диета (40 % калорий), но с более высоким содержанием жира (45 % калорий). Диета из сложных углеводов привела к хорошим целевым значениям гликемии, показателям площади под кривой для 24-часовой глюкозы [12]. Однако в отдельном пробном исследовании у 12 женщин с ГСД, которые соблюдали сложноуглеводную диету и диету с употреблением клетчатки в течение семи недель, уровень постпрандиальных свободных жирных кислот был на 20 % ниже, меньше выражены инсулинорезистентность во время беременности и частота макросомии плода, хотя эти различия не были статистически значимыми [13]. Эти выводы предполагают, что диета из сложных углеводов с низким содержанием жиров может быть более приемлемой. Систематический обзор и метаанализ показывают, что меры по коррективке режима питания во время беременности безопасны и потенциально экономически эффективны, однако необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального варианта диеты, особенно для женщин с ожирением или прегестационным диабетом [5, 11, 13].

Инсулинотерапия. Невозможность достижения целевых уровней гликемии в течение 1–2 недель самоконтроля при адекватном соблюдении диеты требует назначения инсулинотерапии. Инсулин является предпочтительным методом лечения прегестационного диабета до беременности – несколько профессиональных сообществ, в том числе и в нашей стране, одобрили его как терапию первой линии при ГСД (уровень доказанности А). Тип инсулина, сроки введения и частота основаны на индивидуальных уровнях гликемии. Для стимуляции физиологической секреции инсулина в течение дня целесообразно сочетать быстродействующий инсулин с инсулином средней продолжительности или длительного действия. При повышении гликемии выше целевого уровня через 1 час после начала приема пищи назначается терапия инсулином короткого или ультракороткого действия, при повышении гликемии натошак выше целевого уровня – инициация терапии инсулином длительной/средней продолжительности действия. При выявлении манифестного СД – инициация базис-болюсной инсулинотерапии. При выявлении ультразвуковых признаков диабетической фетопатии рекомендуется немедленная коррекция питания, дополнительный контроль гликемии через 2 часа от начала приема пищи (целевой уровень менее 6,7 ммоль/л) с целью выявления возможного смеще-

ния пиков гипергликемии при употреблении большого количества жира и белка и рассмотрения вопроса о назначении прандиального инсулина при обнаружении гипергликемии [2, 4, 5, 7].

Во время беременности могут применяться генно-инженерные инсулины человека, но в настоящее время с целью лучшего контроля гликемии более предпочтительными являются аналоговые препараты. Безопасность и эффективность во время беременности аналогов инсулина ультрадлительного действия, таких как гларгин и детемир, и ультракороткого действия – лизпро и аспарт – были продемонстрированы в рандомизированных исследованиях [7, 14].

На настоящий момент недостаточно данных о новых аналогах инсулина, об использовании во время беременности инсулина Туджео®, Басалгар® или лизпро-200 МЕ/мл. Результаты исследований по инсулину деглюдек будут опубликованы в 2020 г. [2, 15].

Современным перспективным направлением в лечении ГСД является помповая инсулиноterapia (ПИ) – способ инсулинотерапии, осуществляемый путем непрерывной подкожной инфузии инсулина с помощью индивидуального носимого дозатора (помпы). Устройства ПИ могут быть запрограммированы для обеспечения различных базальных и болюсных концентраций инсулина в разное время в течение дня без резких изменений и дополнительных инъекций. Вне беременности преимущества ПИ по сравнению с многократными инъекциями инсулина (МИИ) включают более низкие уровни гликозилированного гемоглобина (HbA1c), снижение вариабельности и концентрации глюкозы в крови, меньшее количество эпизодов гипогликемии, снижение общей суточной дозы инсулина и более свободный образ жизни. Доказана эффективность и безопасность ПИ во время беременности при условии правильного использования метода (уровень доказанности А) [7]. Ретроспективное исследование оценило две сопоставимые группы женщин с диабетом 1-го типа, из которых 100 женщин использовали ПИ и 44 женщины – МИИ. Метаболический профиль оценивался по измерениям HbA1c в каждом триместре, его показатели были улучшены во время беременности в обеих группах, но целевые уровни были достигнуты раньше (во втором триместре по сравнению с концом беременности) среди участников, использующих ПИ. При родах пациенты, использу-

ющие ПИ, имели достоверно более низкие уровни HbA1c и нуждались в меньшем количестве инсулина. Однако материнские и неонатальные исходы не различались [7, 16].

Последующие исследования изучали сочетанное применение ПИ и непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ). Исследование CONCEPTT стратифицировало женщин по методу инъекций инсулина (ПИ или МИИ) и обнаружило, что при НМГ ниже частота встречаемости гипергликемии, изменчивость уровня гликемии за сутки и лучше уровни HbA1c для ПИ и МИИ [17]. Кроме того, инсулиновые помпы, дополненные датчиком НМГ, были разработаны для интеграции НМГ и технологии инсулиновой помпы в реальном времени. В двух последних систематических обзорах не было доказательств преимущества препаратов инсулина, или режимов его дозирования, или постоянного или прерывистого мониторинга гликемии [18, 19]. Крупных рандомизированных исследований по выбору мониторинга гликемии во время беременности нет, поэтому для сокращения материнских и младенческих рисков необходимы дальнейшие исследования по выяснению преимуществ сочетания ПИ и НМГ с другими методами лечения.

Метформин. Метформин является бигуанидом, который снижает синтез глюкозы в печени, уменьшает абсорбцию глюкозы в кишечнике и увеличивает периферическую абсорбцию глюкозы в мышцах и адипоцитах. Метформин представляет собой гидрофильное соединение с низкой молекулярной массой и низкой связывающей способностью к белкам плазмы, степень прохождения трансплацентарного барьера, вероятно, зависит от дозы. Метформин не влияет на поглощение или транспорт глюкозы плацентой [6].

Согласно исследованиям, концентрации метформина в пуповинной крови варьируются от 50 % до 100 % от концентрации в крови матери и могут быть даже выше, чем в материнской. Это является главной причиной того, что в России, как и во многих странах мира, сахароснижающие препараты запрещены во время беременности (уровень доказанности В) [2, 4, 6].

В таблице приведено резюме исследований, которые сопоставляли терапию метформином и инсулином во время беременности, крупнейшим из которых остается РКИ MIG (Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes), сравнивающее метформин с инсулинотерапией при лечении ГСД [5–6].

Таблица

Результаты сравнения метформина и инсулинотерапии при гестационном сахарном диабете по результатам крупнейших рандомизированных контролируемых исследований [6]

Автор	Год	Регион	Кол-во пациентов	Результаты сравнения групп на метформине и на инсулине
Rowan J. A. et al. (MIG study)	2008	Австралия, Новая Зеландия	733	На метформине реже гипогликемия ($p < 0,01$), но чаще преждевременные роды ($p < 0,05$). Метформин в 46 % неэффективен в виде монотерапии, требуется дополнительное назначение инсулина
Niromanesh S. et al.	2012	Иран	160	На метформине меньше материнский набор массы тела и меньше антропометрические данные у новорожденных

Hassan J. A. et al.	2012	Пакистан	150	Вес при рождении одинаков, но на метформине макросомия реже ($p < 0,05$), реже необходимость в реанимационных мероприятиях
Tertti K. et al.	2013	Финляндия	217	Разницы в исходах нет. Метформин в 20,9 % неэффективен в виде монотерапии, требуется дополнительное назначение инсулина
Spaulonci C. P. et al.	2013	Бразилия	94	В группе метформина ниже уровень базальной и постпрандиальной гликемии ($p < 0,05$); меньше набор массы тела у матери ($p < 0,01$); реже неонатальная гипогликемия ($p < 0,05$). Метформин в 26,8 % неэффективен в виде монотерапии, требуется дополнительное назначение инсулина
Ainuddin J. et al.	2015	Пакистан	150	В группе метформина меньше набор массы тела у матери ($p < 0,01$), реже преэклампсия, ниже масса тела при рождении ($p < 0,01$), лучше неонатальные прогнозы. Метформин в 42,7 % неэффективен в виде монотерапии, требуется дополнительное назначение инсулина
Beyuo T. et al.	2015	Африка	104	В группе метформина ниже уровень постпрандиальной гликемии ($p < 0,01$).

В исследовании MIG уровень гликемии был сопоставим в обеих группах, но 46 % женщин в группе с метформинотерапией нуждались в дополнительных инъекциях инсулина. Показатели неонатальной заболеваемости между группами были сопоставимы, но лечение метформинотерапией было связано с меньшим количеством случаев тяжелой неонатальной гипогликемии. Напротив, метформин чаще был связан с преждевременными родами (12,1 % vs 7,6 %; $p = 0,04$). Важно отметить, в группе метформина отмечена хорошая комплаентность, причем 76,6 % женщин предполагали, что выберут метформин в последующей беременности по сравнению с 27,2 % женщин, предпочитающих инсулин. В целом исследование достоверно показало эквивалентность метформина с инсулином по безопасности при анализе краткосрочных материнских и неонатальных рисков [5–7].

Несколько систематических обзоров и метаанализов сравнивали исходы беременности у женщин, получавших метформин и инсулин либо глибурид. Результаты метаанализов отличались, вероятно, из-за их различий подходов, использования сведений из неопубликованных исследований, возможного включения в анализ женщин с СД 2-го типа. Систематический обзор M. Balsells с соавт. [20] обнаружил, что метформин был связан с меньшей прибавкой веса за беременность, улучшенными результатами постпрандиальной гликемии и меньшим количеством случаев тяжелой неонатальной гипогликемии, но с большей частотой встречаемости преждевременных родов. Напротив, недавний сетевой метаанализ девяти опубликованных и неопубликованных исследований показал, что риск макросомии, госпитализации в палату интенсивной терапии, гипогликемии новорожденных, преэклампсии был, по сравнению с инсулином, ниже у женщин, принимавших метформин. Авторы не обнаружили различий в частоте преждевременных родов и сделали вывод, что метформин, по сравнению с инсулином или глибуридом, может быть наиболее приемлемым в лечении [21]. Другой метаанализ, который

включал 16 исследований женщин с ГСД или СД 2-го типа, не выявил различий в показателях преждевременных родов [22]. Касательно ГСД вопросы макросомии, преждевременных родов еще обсуждаются, учитывая, что преждевременные роды связаны с долгосрочными последствиями для здоровья. Редкое использование метформина обусловлено вопросами его дозирования, почечного клиренса и связанной с ним модификации дозирования [6].

Исследование J. Ainuddin и его коллег [23] по применению метформина для лечения диабета 2-го типа обнаружило, что значительная часть женщин нуждалась в инсулине, но использование метформина ассоциировалось с меньшим количеством применения инсулина и меньшей прибавкой веса за беременность. Метформин был связан с низкой частотой гипертензивных расстройств во время беременности, но большей вероятностью рождения детей с гипотрофией. Дополнительное исследование M. I. Ibrahim и его коллег [24] обнаружило, что добавление метформина к терапии инсулином снижало риск гипогликемии новорожденных у женщин с ГСД или диабетом 2-го типа.

Проведено несколько исследований применения метформина у женщин с ожирением без диабета для снижения риска развития макросомии плода. В исследовании EMPWaR C. Chiswick и соавт. [25] изучали применение метформина или плацебо у 449 беременных женщин с ожирением с нормальной толерантностью к глюкозе и не обнаружили существенной разницы в массе плода между группами. Метформин также оценивали в исследовании 400 женщин с ожирением (индекс массы тела > 35 кг/м²) без диабета, которые принимали метформин или плацебо. Метформин не влиял на показатели массы тела при рождении, но был связан с меньшей прибавкой веса за беременность и более низкой распространенностью преэклампсии. Метформин снижает секрецию растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и растворимого эндоглина. Он также может уменьшить эндотелиальную дисфункцию, вызывает вазодилатацию и индуцирует ангио-

генез, что подтверждает возможность метформина предупредить преэклампсию [6, 26].

В дополнение к свойствам снижения уровня гликемии метформин ингибирует пролиферацию раковых клеток путем подавления секреции митохондриальных метаболических промежуточных продуктов, необходимых для роста клеток, а также приводит к снижению синтеза белков клеточной пролиферации. Эти действия метформина вызвали интерес к потенциальному краткосрочному и долгосрочному влиянию препарата на дальнейшее развитие ребенка. Дети в возрасте 2 лет, чьи матери принимали метформин в ходе исследования MiG, имели большую окружность плеча и больший объем подлопаточной складки и бицепса по сравнению с младенцами, чьи матери получали лечение только инсулином. Однако не было никаких различий в общей жировой массе, процентного жира тела или окружности талии. Авторы предположили, что метформин привел к более благоприятному перераспределению жира с отложением его по периферии и в меньшей степени висцерально, но имеются указания, что не все дети подвергались оценке биометрического состава тела и нет различий в окружности талии между группами [5, 6].

Еще одно исследование оценки здоровья 211 детей из исследования MiG не обнаружило существенных различий в неврологическом и психомоторном развитии между теми, кто принимал и не принимал метформин. Последующее финское РКИ, сравнивающее группы принимавших метформин и инсулин, выяснило, что дети, подвергшиеся воздействию метформина во время беременности, имели значительно большую массу тела в течение 12 месяцев и большую массу к 18 месяцам, несмотря на сравнимую массу тела при рождении. Хотя исследование было небольшим (93 ребенка), между двумя группами не было различий в моторном, социальном и языковом развитии [27]. Недавно опубликованное исследование, оценивающее 4-летних детей женщин с синдромом поликистозных яичников, которые принимали метформин или плацебо, показало, что антенатальное воздействие метформина привело к увеличению индекса массы тела и частоты ожирения среди детей в группе, подвергшейся воздействию метформина [28].

Имеются указания на возможное влияние метформина на снижение секреции тестостерона в человеческих и мышинных тестикулярных клетках *in vitro*. Пока неясно, можно ли экстраполировать полученные результаты на людей, для этого требуются намного более отдаленные исследования половой функции у мальчиков, матери которых получали метформин во время беременности. До настоящего момента не проводилось долгосрочных исследований здоровья детей на этапах их дальнейшего развития [6, 29].

Препараты сульфонилмочевины. Глибурид.

Препараты сульфонилмочевины представляют собой стимуляторы секреции инсулина, которые связываются с рецепторами сульфонилмочевины-1 (SUR1), чувствительных к АТФ-зависимым калиевым каналам β -клеток поджелудочной железы, что вызывает закрытие канала и приводит к увеличению секреции инсулина. Все препараты из этой группы в той или иной степени повышают чувствительность периферических тканей, в первую очередь жировой и мышечной, к действию инсулина и улучшают усвоение глюкозы клетками. Глибурид метаболизируется в печени и по-

ступает в кровь матери через трансплацентарный барьер по градиенту концентрации [5].

В мире в ряде стран глибурид используется преимущественно для лечения женщин с ГСД. В 2005 г. было проведено исследование 404 женщин с ГСД, принимавших инсулин или глибурид, в котором обнаружили сходные уровни гликемии и неонатальные исходы. Еще одно преимущество заключалось в том, что только 4 % женщин, которые принимали глибурид, были необходимы дополнительные инъекции инсулина. Во время исследования трансплацентарной перенос глибурида считался минимальным, хотя недавние исследования показали, что концентрация глибурида в пуповинной крови составляет 50–70 % от концентрации в крови матери. В крупном общенациональном ретроспективном когортном исследовании в США, в которое были вовлечены 10 778 женщин, получавших лекарственную терапию при ГСД, использование глибурида возросло с 7,4 % в 2000 г. до 64,5 % в 2011 г. [5, 7].

Ретроспективное когортное исследование, сравнивающее исходы беременности 4 982 женщин, получавших глибурид, и 4 191 женщины, принимавшей инсулин, обнаружило, что лечение глибуридом связано с повышенным риском перевода в палату интенсивной терапии (ПИТ), респираторным дистресс-синдромом, гипогликемией, родовой травмой и макросомией. В исследовании не хватало данных о гликемическом контроле и индексе массы тела матери [30]. Метаанализ M. Balsells с соав. [20] показал, что у женщин, получавших глибурид, новорожденные имели более высокую массу тела при рождении (в среднем на 100 г), чем у матерей, получавших инсулин; также у них чаще встречалась макросомия и неонатальная гипогликемия. Средний показатель неэффективности лечения среди женщин с глибуридом составил 6,4 %. Оба исследования и метаанализы РКИ ставят вопросы о возможности использования глибурида. Самое большое на сегодняшний день исследование предполагает, что до тех пор, пока в группах исследования гликемический контроль сопоставим в обеих группах, их результаты также будут схожи [5].

Несколько факторов были связаны с отказом от лечения глибуридом, включая уровень глюкозы в плазме натощак (глюкоза выше 6,1 ммоль/л), возраст матери, многоплодную беременность и диагностику гестационного диабета до 25 недель. Но на сегодняшний день существует ограниченное количество данных о показаниях для лечения глибуридом, а также схемах дозирования. Эффективность глибурида при беременности связана с изменениями в метаболизме лекарственных средств, а также, вероятно, недостаточной дозировкой, используемой в некоторых исследованиях [5].

Одной из важных проблем, связанных с использованием глибурида, является отсутствие информации о его долгосрочном влиянии на детей, которые подвергались воздействию препарата внутриутробно, и этот вопрос остается актуальным, учитывая, что глибурид проникает через плаценту. Недавние данные свидетельствуют, что глибурид повышает экспрессию плацентарного глюкозного транспортера типа 1 (GLUT1), что может увеличить концентрацию глюкозы в крови плода. Пока остается неизвестным, повышает ли использование глибурида риск развития макросомии плода независимо от уровня гликемии [5, 31].

Новые методы лечения. Для снижения риска неблагоприятных исходов беременности у женщин с ГСД исследовалась нутритивная поддержка мио-инозитолом. Предполагается, что мио-инозитол имеет сложную фармакокинетику, которая приводит к внутриклеточному переходу глюкозы, а затем синтезу жирных кислот. Введение мио-инозитола на 12–13-й неделе беременности снижало вероятность ГСД в таких группах риска, как женщины с ожирением и склерополикистозными яичниками (СПКЯ) [32]. Исследования у женщин с другими факторами риска ГСД показали неоднозначные результаты, в том числе отсутствие эффекта применения мио-инозитола у беременных женщин с наследственной отягощенностью по СД [5, 33].

Вне беременности обструктивное апноэ (ОА) во время сна было связано с усилением воспалительных и окислительных стрессовых реакций, повреждением эндотелия и метаболическими расстройствами. Ряд исследований оценивали связь между ОА и неблагоприятными исходами беременности. Частота ОА увеличивается соответственно сроку беременности и может быть выше у женщин с ГСД. ОА независимо ассоциировано с ГСД после корректировки по возрасту, индексу массы тела, хронической гипертензии и гестационной прибавке веса. Короткая продолжительность сна у женщин с ГСД была также связана с нарушением контроля гликемии [34]. В настоящее время продолжается экспериментальное исследование, оценивающее влияние непрерывного положительного давления в дыхательных путях на уровень гликемии при ГСД [5].

ВЫВОДЫ

Для определения оптимального варианта диетотерапии при ГСД необходимы дальнейшие исследования, в том числе для уточнения, является ли диета из сложных углеводов и с низким содержанием жира более эффективной, чем низкоуглеводная диета.

Выбор лекарственных препаратов для лечения беременных всегда представляет сложную задачу, в основном вследствие морально-этических аспектов. В России и во многих других странах инсулин рассма-

тривается в качестве первой линии лечения ГСД. Доказана роль помповой инсулинотерапии в улучшении результатов течения беременности и перинатальных исходов у женщин с диабетом. Руководящие принципы лечения гестационного диабета в разных странах мира в настоящее время различаются, в частности в отношении использования пероральных средств, продолжается обсуждение возможности их использования при ГСД. Международное общество матери и плода (Society for Maternal-Fetal Medicine – SMFM), Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence – NICE), Австралийское и Новозеландское королевское общество акушеров и гинекологов (Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists – RANZCOG) одобрили использование метформина в качестве альтернативы инсулину для лечения ГСД. Однако имеющиеся данные о пероральных средствах ограничены, особенно в отношении долгосрочных влияний на плод. Необходимы дальнейшие исследования для определения безопасной и эффективной замены инсулина сахароснижающими препаратами. Использование метформина и глибурида, которые проходят через трансплацентарный барьер, вызывает опасения относительно потенциальных долгосрочных эффектов гиперинсулинемии у плода (глибурид) и изменения печеночного глюконеогенеза, чувствительности к инсулину, митохондриальной функции и стадии клеточной пролиферации (метформин).

Все руководства признают, что рекомендации по лечению диабета во время беременности в значительной степени основаны на исследованиях с небольшим размером выборки и недостаточным количеством доказательств уровня А. Мы надеемся, что проводимые в настоящее время и будущие исследования разъяснят потенциальную роль сахароснижающих средств и новых современных аналогов инсулина при лечении гестационного диабета.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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: 21.04.2019).
2. Гестационный сахарный диабет : клинич. рекомендации МЗ РФ, 2016. 27 с.
3. Добрынина И. Ю., Карпин В. А. Заболеваемость сахарным диабетом в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 1. С. 51–55.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й вып. (дополненный). М., 2019. 212 с.
5. Feghali M. N., Scifres C. M. Novel Therapies for Diabetes Mellitus in Pregnancy // BMJ. 2018. P. 362. DOI 10.1136/bmj.k2034.
6. Сазонова А. И., Есаян Р. М., Колегаева О. И., Гарданова Ж. Р. Эффективность и безопасность применения препаратов метформина при беременности для лечения геста-

REFERENCES

1. 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: 21.04.2019).
2. Gestatsionnyi sakharnyi diabet: Practical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. 27 p. (In Russian).
3. 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).
4. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bolnym sakharnym diabe-tom / Eds. I. I. Dedova, M. V. Shestakovo, A. Iu. Maiorova. Is. 9. Moscow, 2019. 212 p. (In Russian).
5. Feghali M. N., Scifres C. M. Novel Therapies for Diabetes Mellitus in Pregnancy // BMJ. 2018. P. 362. DOI 10.1136/bmj.k2034.
6. Sazonova A. I., Esayan R. M., Kolegaeva O. I., Gardanova Z. R. Efficacy and Safety of Metformin for the Treatment of

- ционного сахарного диабета: современный взгляд на проблему // Сахарный диабет. 2016. № 19 (2). С. 164–170.
7. Hod M., Kapur A., Sacks D. A. 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. I3. P. 173–211. DOI 10.1016/S0020-7292(15)30033-3.
 8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – Classification and Diagnosis of Diabetes // *Diabetes Care*. 2015. No. 38. Suppl. 1. P. 8–16.
 9. Russo L. M., Nobles C., Ertel K. A., Chasan-Taber L., Witcomb B. W. Physical Activity Interventions in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis // *Obstet Gynecol*. 2015. No. 125 (3). P. 576–582.
 10. Bao W., Tobias D. K., Bowers K., Chavarro J., Vaag A., Grunnet L. G. et al. Physical Activity and Sedentary Behaviors Associated with Risk of Progression from Gestational Diabetes Mellitus to Type 2 Diabetes Mellitus: a Prospective Cohort Study // *JAMA Intern Med*. 2014. No. 174 (7). P. 1047–1055.
 11. Moreno-Castilla C., Hernandez M., Bergua M. et al. Low-carbohydrate Diet for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized Controlled Trial // *Diabetes Care*. 2013. No. 36. P. 2233–2238.
 12. Hernandez T. L., Van Pelt R. E., Anderson M. A. et al. A Higher-complex Carbohydrate Diet in Gestational Diabetes Mellitus Achieves Glucose Targets and Lowers Postprandial Lipids: a Randomized Crossover Study // *Diabetes Care*. 2014. No. 37. P. 1254–1262.
 13. Hernandez T. L., Van Pelt R. E., Anderson M. A. et al. Women with Gestational Diabetes Mellitus Randomized to a Higher-complex Carbohydrate/Low-fat Diet Manifest Lower Adipose Tissue Insulin Resistance, Inflammation, Glucose, and Free Fatty Acids: a Pilot Study // *Diabetes Care*. 2016. No. 39. P. 39–42.
 14. Toledano Y., Hadar E., Hod M. Safety of Insulin Analogues as Compared with Human Insulin in Pregnancy // *Expert Opin Drug Saf*. 2016. No. 15. P. 963–973.
 15. Milluzzo A., Tumminia A., Scalisi N. M., Frittitta L., Vigneri R., Sciacca L. Insulin Degludec in the First Trimester of Pregnancy: Report of Two Cases // *J Diabetes Investig*. 2017. DOI 10.1111/jdi.12721.
 16. Ranasinghe P. D., Maruthur N. M., Nicholson W. K. et al. Comparative Effectiveness of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Using Insulin Analogs and Multiple Daily Injections in Pregnant Women with Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis // *J Womens Health (Larchmt)*. 2015. No. 24. P. 237–249.
 17. Feig D. S., Donovan L. E., Corcoy R. et al. Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women with Type 1 Diabetes (CONCEPTT): a Multicentre International Randomised Controlled Trial // *Lancet*. 2017. No. 390. P. 2347–2359.
 18. Moy F. M., Ray A., Buckley B. S., West H. M. Techniques of Monitoring Blood Glucose During Pregnancy for Women with Pre-existing Diabetes // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. No. 6. DOI 10.1002/14651858.CD009613.pub3.
 19. O'Neill S. M., Kenny L. C., Khashan A. S., West H. M., Smyth R. M., Kearney P. M. Different Insulin Types and Regimens for Pregnant Women with Pre-existing Diabetes // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. No. 2. DOI 10.1002/14651858.CD011880.pub2.
 20. Balsells M., García-Patterson A., Solà I., Roqué M., Gich I., Corcoy R. Glibenclamide, Metformin, and Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis // *BMJ*. 2015. No. 350. DOI 10.1136/bmj.h102.
 7. Gestational Diabetes: a New Approach to the Problem // *Diabetes Mellitus*. 2016. No. 19 (2). P. 164–170. (In Russian).
 7. Hod M., Kapur A., Sacks D. A. 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. I3. P. 173–211. DOI 10.1016/S0020-7292(15)30033-3.
 8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – Classification and Diagnosis of Diabetes // *Diabetes Care*. 2015. No. 38. Suppl. 1. P. 8–16.
 9. Russo L. M., Nobles C., Ertel K. A., Chasan-Taber L., Witcomb B. W. Physical Activity Interventions in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis // *Obstet Gynecol*. 2015. No. 125 (3). P. 576–582.
 10. Bao W., Tobias D. K., Bowers K., Chavarro J., Vaag A., Grunnet L. G. et al. Physical Activity and Sedentary Behaviors Associated with Risk of Progression from Gestational Diabetes Mellitus to Type 2 Diabetes Mellitus: a Prospective Cohort Study // *JAMA Intern Med*. 2014. No. 174 (7). P. 1047–1055.
 11. Moreno-Castilla C., Hernandez M., Bergua M. et al. Low-carbohydrate Diet for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized Controlled Trial // *Diabetes Care*. 2013. No. 36. P. 2233–2238.
 12. Hernandez T. L., Van Pelt R. E., Anderson M. A. et al. A Higher-complex Carbohydrate Diet in Gestational Diabetes Mellitus Achieves Glucose Targets and Lowers Postprandial Lipids: a Randomized Crossover Study // *Diabetes Care*. 2014. No. 37. P. 1254–1262.
 13. Hernandez T. L., Van Pelt R. E., Anderson M. A., et al. Women with Gestational Diabetes Mellitus Randomized to a Higher-complex Carbohydrate/Low-fat Diet Manifest Lower Adipose Tissue Insulin Resistance, Inflammation, Glucose, and Free Fatty Acids: a Pilot Study // *Diabetes Care*. 2016. No. 39. P. 39–42.
 14. Toledano Y., Hadar E., Hod M. Safety of Insulin Analogues as Compared with Human Insulin in Pregnancy // *Expert Opin Drug Saf*. 2016. No. 15. P. 963–973.
 15. Milluzzo A., Tumminia A., Scalisi N. M., Frittitta L., Vigneri R., Sciacca L. Insulin Degludec in the First Trimester of Pregnancy: Report of Two Cases // *J Diabetes Investig*. 2017. DOI 10.1111/jdi.12721.
 16. Ranasinghe P. D., Maruthur N. M., Nicholson W. K. et al. Comparative Effectiveness of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Using Insulin Analogs and Multiple Daily Injections in Pregnant Women with Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis // *J Womens Health (Larchmt)*. 2015. No. 24. P. 237–249.
 17. Feig D. S., Donovan L. E., Corcoy R. et al. Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women with Type 1 Diabetes (CONCEPTT): a Multicentre International Randomised Controlled Trial // *Lancet*. 2017. No. 390. P. 2347–2359.
 18. Moy F. M., Ray A., Buckley B. S., West H. M. Techniques of Monitoring Blood Glucose During Pregnancy for Women with Pre-existing Diabetes // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. No. 6. DOI 10.1002/14651858.CD009613.pub3.
 19. O'Neill S. M., Kenny L. C., Khashan A. S., West H. M., Smyth R. M., Kearney P. M. Different Insulin Types and Regimens for Pregnant Women with Pre-existing Diabetes // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. No. 2. DOI 10.1002/14651858.CD011880.pub2.
 20. Balsells M., García-Patterson A., Solà I., Roqué M., Gich I., Corcoy R. Glibenclamide, Metformin, and Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis // *BMJ*. 2015. No. 350. DOI 10.1136/bmj.h102.

21. Farrar D., Simmonds M., Bryant M., et al. Treatments for Gestational Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis // *BMJ Open*. 2017. No. 7. DOI 10.1136/bmjopen-2016-015557.
22. Butalia S., Gutierrez L., Lodha A., Aitken E., Zakariasen A., Donovan L. Short- and Long-term Outcomes of Metformin Compared with Insulin Alone in Pregnancy: a Systematic Review and Meta-analysis // *Diabet Med*. 2017. No. 34. P. 27–36.
23. Ainuddin J. A., Karim N., Zaheer S., Ali S. S., Hasan A. A. Metformin Treatment in Type 2 Diabetes in Pregnancy: an Active Controlled, Parallel-group, Randomized, Open Label Study in Patients with Type 2 Diabetes in Pregnancy // *J Diabetes Res*. 2015. 11 p.
24. Ibrahim M. I., Hamdy A., Shafik A., Taha S., Anwar M., Faris M. The Role of Adding Metformin in Insulin-resistant Diabetic Pregnant Women: a Randomized Controlled Trial // *Arch Gynecol Obstet*. 2014. No. 289. P. 959–965.
25. Chiswick C., Reynolds R.M., Denison F. et al. Effect of Metformin on Maternal and Fetal Outcomes in Obese Pregnant Women (EMPOWaR): a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015. No. 3. P. 778–786.
26. Syngelaki A., Nicolaides K. H., Balani J. et al. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus // *N Engl J Med*. 2016. No. 374. P. 434–443.
27. Ijäs H., Väärasmäki M., Saarela T., Keravuo R., Raudaskoski T. A Follow-up of a Randomised Study of Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus: Growth and Development of the Children at the Age of 18 Months // *BJOG*. 2015. No. 122. P. 994–1000.
28. Hanem L. G. E., Stridsklev S., Júlíusson P. B. et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age; Follow-up of Two RCTs // *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. No. 103. P. 1612–1621.
29. Tartarin P., Moison D., Guibert E. et al. Metformin Exposure Affects Human and Mouse Fetal Testicular Cells // *Hum Reprod*. 2012. No. 27 (11). P. 3304–3314.
30. Camelo Castillo W., Boggess K., Stürmer T., Brookhart M. A., Benjamin D. K. Jr., Jonsson Funk M. Association of Adverse Pregnancy Outcomes with Glyburide vs Insulin in Women with Gestational Diabetes // *JAMA Pediatr*. 2015. No. 169. P. 452–458.
31. Díaz P., Dimasuay K. G., Koele-Schmidt L. et al. Glyburide Treatment in Gestational Diabetes is Associated with Increased Placental Glucose Transporter 1 Expression and Higher Birth Weight // *Placenta*. 2017. No. 57. P. 52–59.
32. D'Anna R., Di Benedetto A., Scilipoti A. et al. Myo-inositol Supplementation for Prevention of Gestational Diabetes in Obese Pregnant Women: a Randomized Controlled Trial // *Obstet Gynecol*. 2015. No. 126. P. 310–315.
33. Farren M., Daly N., McKeating A., Kinsley B. Turner M. J., Daly S. The Prevention of Gestational Diabetes Mellitus with Antenatal Oral Inositol Supplementation: a Randomized Controlled Trial // *Diabetes Care*. 2017. No. 40. P. 759–763.
34. Facco F. L., Parker C. B., Reddy U. M. et al. Association Between Sleep-disordered Breathing and Hypertensive Disorders of Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus // *Obstet Gynecol*. 2017. No. 129. P. 31–41.
21. Farrar D., Simmonds M., Bryant M., et al. Treatments for Gestational Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis // *BMJ Open*. 2017. No. 7. DOI 10.1136/bmjopen-2016-015557.
22. Butalia S., Gutierrez L., Lodha A., Aitken E., Zakariasen A., Donovan L. Short- and Long-term Outcomes of Metformin Compared with Insulin Alone in Pregnancy: a Systematic Review and Meta-analysis // *Diabet Med*. 2017. No. 34. P. 27–36.
23. Ainuddin J. A., Karim N., Zaheer S., Ali S. S., Hasan A. A. Metformin Treatment in Type 2 Diabetes in Pregnancy: an Active Controlled, Parallel-group, Randomized, Open Label Study in Patients with Type 2 Diabetes in Pregnancy // *J Diabetes Res*. 2015. 11 p.
24. Ibrahim M. I., Hamdy A., Shafik A., Taha S., Anwar M., Faris M. The Role of Adding Metformin in Insulin-resistant Diabetic Pregnant Women: a Randomized Controlled Trial // *Arch Gynecol Obstet*. 2014. No. 289. P. 959–965.
25. Chiswick C., Reynolds R.M., Denison F. et al. Effect of Metformin on Maternal and Fetal Outcomes in Obese Pregnant Women (EMPOWaR): a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015. No. 3. P. 778–786.
26. Syngelaki A., Nicolaides K. H., Balani J. et al. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus // *N Engl J Med*. 2016. No. 374. P. 434–443.
27. Ijäs H., Väärasmäki M., Saarela T., Keravuo R., Raudaskoski T. A Follow-up of a Randomised Study of Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus: Growth and Development of the Children at the Age of 18 Months // *BJOG*. 2015. No. 122. P. 994–1000.
28. Hanem L. G. E., Stridsklev S., Júlíusson P. B. et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age; Follow-up of Two RCTs // *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. No. 103. P. 1612–1621.
29. Tartarin P., Moison D., Guibert E. et al. Metformin Exposure Affects Human and Mouse Fetal Testicular Cells // *Hum Reprod*. 2012. No. 27 (11). P. 3304–3314.
30. Camelo Castillo W., Boggess K., Stürmer T., Brookhart M. A., Benjamin D. K. Jr., Jonsson Funk M. Association of Adverse Pregnancy Outcomes with Glyburide vs Insulin in Women with Gestational Diabetes // *JAMA Pediatr*. 2015. No. 169. P. 452–458.
31. Díaz P., Dimasuay K. G., Koele-Schmidt L. et al. Glyburide Treatment in Gestational Diabetes is Associated with Increased Placental Glucose Transporter 1 Expression and Higher Birth Weight // *Placenta*. 2017. No. 57. P. 52–59.
32. D'Anna R., Di Benedetto A., Scilipoti A. et al. Myo-inositol Supplementation for Prevention of Gestational Diabetes in Obese Pregnant Women: a Randomized Controlled Trial // *Obstet Gynecol*. 2015. No. 126. P. 310–315.
33. Farren M., Daly N., McKeating A., Kinsley B. Turner M. J., Daly S. The Prevention of Gestational Diabetes Mellitus with Antenatal Oral Inositol Supplementation: a Randomized Controlled Trial // *Diabetes Care*. 2017. No. 40. P. 759–763.
34. Facco F. L., Parker C. B., Reddy U. M. et al. Association Between Sleep-disordered Breathing and Hypertensive Disorders of Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus // *Obstet Gynecol*. 2017. No. 129. P. 31–41.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; главный врач, Сургутский клинический перинатальный центр, Сургут, Россия.

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, Сургут, Россия.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

Добрынина Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: diu_surgut@mail.ru

Конченкова Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: een79@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Larisa D. Belotserkovtseva – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; Chief Medical Officer, Surgut Regional Clinical Prenatal Centre, Surgut, Russia.

E-mail: info@surgut-kpc.ru

Lyudmila V. Kovalenko – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Director, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

Irina Y. Dobrynina – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: diu_surgut@mail.ru

Elena N. Konchenkova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: een79@yandex.ru