

УДК: 618.2

БОЛЬШИЕ АКУШЕРСКИЕ СИНДРОМЫ – GESTАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Агабабян Лариса Рубеновна, Эльмурадова Чарос Ахмеджановна
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

KATTA AKUSHERLIK SINDROMLARI-GESTACION QANDLI DIABET

Агабабян Лариса Рубеновна, Эльмурадова Чарос Ахмеджановна
Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

LARGE OBSTETRIC SYNDROMES – GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Agababiyana Larisa Rubenovna, Elmuradova Charos Ahmedzhanovna
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Асосий акушерлик синдромлари, яъни ерта туғилиши, ҳомила мембраналарининг ерта ёрилиши, ҳомила ўлими, преэклампси ва интраутерин ривожланишининг кечикиши. Гестацион қандли диабет она ва ҳомилада қисқа ва узоқ муддатли асоратлар билан боғлиқ. Таниқли асоратлар онада 2-типуфа диабет, ҳомиланинг тез ўсиши ва полигидрамниоз ривожланиши хавфининг ошиши ҳисобланади.

Калим сўзлар: гестацион қандли диабет, асосий акушерлик синдромлари, асоратлар.

Abstract. Major obstetric syndromes, namely premature birth, premature rupture of fetal membranes, fetal death, preeclampsia and intrauterine development delay. Gestational diabetes mellitus is associated with short- and long-term complications in the mother and fetus. Well-known complications are an increased risk of developing type 2 diabetes in the mother, accelerated fetal growth and polyhydramnios.

Key words: gestational diabetes mellitus, major obstetric syndromes, complications.

Большие акушерские синдромы (БАС), а именно преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, гибель плода, преэклампсия и задержка внутриутробного развития (СОП), являются осложнениями более 15% беременностей, подвергая мать и плод высокому риску неблагоприятных исходов беременности. Эти осложнения беременности могут быть причиной как краткосрочных, так и долгосрочных последствий для здоровья. Термин “Большие Акушерские Синдромы” был введен Роберто Ромеро в 2009 году (Romero R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. 1996. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22:636–9), чтобы переосмыслить концепцию акушерских заболеваний, определив состояния со следующими плохими характеристиками: (1) множественная этиология, (2) длительный доклинический период, (3) адаптивный характер, (4) вовлечение плода и (5) результат сложных взаимодействий между геномом матери, плода и окружающей средой [24,25].

Гестационный сахарный диабет: заслуживает ли он упоминания среди больших акушерских синдромов?

Представляет интерес концепция патологического состояния, которое неблагоприятно взаимодействует с системой “мать-плод”, инициируя субклиническую патологию, которая прогрессирует до клинических проявлений, как предложил Roberto Romero, она была предложена также для гестационного сахарного диабета (ГСД).

Плацента представляет собой связующее звено между матерью и плодом, и в первом триместре материнская адаптация, опосредованная плацентой, обеспечивает преимущественное снабжение плаценты и плода питательными веществами. Это достигается за счет метаболического состояния, которое характеризуется относительным повышением резистентности к инсулину и анаболизмом, что связано с повышением уровня хорионического гонадотропина человека и плацентарного

лактогена человека. Это принципиальное изменение в метаболическом усвоении питательных веществ приводит к повышению уровня глюкозы после приема пищи и увеличению утилизации глюкозы плацентой, способствуя быстрому снижению уровня глюкозы натощак, сопровождающемуся повышением содержания свободных жирных кислот [2,3,10]. Несмотря на компенсаторное усиление реакции β -клеток поджелудочной железы и секреции инсулина, противоположные эффекты плацентарных гормонов, кортизола и прогестерона на метаболизм остаются прогрессирующими и преобладающими таким образом, чтобы поддержание питания плаценты/плода преобладало за счет контроля гликемии у матери. Признание того, что беременность является диабетогенным состоянием, основано на этих метаболических изменениях, которые могут превышать порог, ускоряющий развитие явного гестационного диабета [14], который рассматривается как метаболическое заболевание, при котором материнская предрасположенность и плацентарные факторы приводят к прогрессирующему нарушению толерантности к глюкозе, что приводит к вторичным последствиям для матери и плода, обычно проявляющиеся в третьем триместре. Гестационный сахарный диабет связан с краткосрочными и долгосрочными осложнениями у матери и плода. Хорошо известными осложнениями являются повышенный риск развития диабета 2 типа у матери, ускоренный рост плода и многоводие. Менее распространенными, но не менее важными являются неблагоприятные исходы для плода, такие, как его гибель, осложнения в родах, связанные с макросомией, и метаболические нарушения у новорожденных. Поздние метаболические осложнения у потомства связаны с эндотелиальной/сосудистой дисфункцией, которая впоследствии может привести к ожирению, гипертонической болезни, сахарному диабету 2 типа и метаболическому синдрому.

По крайней мере, некоторые из этих осложнений могут быть связаны с отклонениями в структуре или функции плаценты, вызванными метаболической средой матери, страдающей диабетом (Gabbay-Benziv и Baschat 2015).

Диагностические и терапевтические рекомендации по поводу ГСД основаны на данных о краткосрочных рисках, связанных с ГСД, для потомства (например, в 3,5 раза более высокий риск макросомии, повышенный риск дистонии плечевого сустава и гипогликемии) и повышенных рисках для матери (например, кесарево сечение, многоводие, индуцированная

беременностью гипертензия и преэклампсия) (Cabero Roura и Hod 2015).

В дополнение к этим клиническим соображениям следует проанализировать плацентарные эффекты нарушения метаболизма глюкозы у женщин с ГСД, хотя взаимосвязь между степенью контроля гликемии и изменениями в плаценте остается неясной. В то время как некоторые исследования подтверждают концепцию о том, что степень повреждения пропорциональна степени гипергликемии, другие показали, что даже при жестком контроле гликемии все еще существуют гистологические различия в диабетических плацентах по сравнению с недиабетическими. Макроскопически диабетическая плацента характеризуется увеличенными размерами и весом, что приводит к увеличению соотношения массы плаценты и плода [14]. В результате вышеуказанных механизмов диабетическая плацента подвергается воздействию противоположных стимулов ускорения роста, опосредованного глюкозой, и нарушенного развития сосудов с повышенным риском локальных ишемических изменений, а также несоответствия, которое может предрасполагать плод к нарушению газообмена и обмена питательных веществ [13].

При гестационном сахарном диабете значения уровня глюкозы лучше всего описывать как непрерывную переменную, и риск для плода возрастает в прямой зависимости от уровня повышения показателей материнской гликемии. Предпочтительным методом достижения контроля гликемии у женщин с ГСД является изменение образа жизни, включающее изменение рациона питания, а также физические упражнения [5,6,10]. Хотя до 50% женщин с ГСД также нуждаются в фармацевтическом вмешательстве, врачи должны решить вопрос о том, сколько времени следует отвести на изменение образа жизни для снижения уровня глюкозы у матери, прежде чем начинать прием лекарств. Несвоевременное фармакологическое вмешательство может увеличить риски для здоровья плода. Соответственно, имеются рекомендации начинать фармакологическую терапию через 2 недели после безуспешного результата мероприятий по изменению образа жизни или в случаях поздней диагностики ГСД в качестве терапии первой линии могут быть использованы пероральные гипогликемические средства, особенно глибурид и, возможно, метформин, учитывая их уровень безопасности и эффективности (Borengasser SJ, Lau F, Kang P, et al. Maternal obesity during gestation impairs fatty acid oxidation and mitochondrial SIRT3 expression in rat offspring at weaning. PLoS One. 2011;6:e24068).

Беременность у женщин с диабетом протекает сложно, несмотря на улучшение диагностики по контролю уровня глюкозы. Повышенный риск материнских, внутриутробных и перинатальных осложнений наблюдается у женщин с СД1 и СД2 по сравнению с женщинами с ГСД.

Уход за беременными женщинами с ранее существовавшим диабетом начинается еще до зачатия с консультирования и наблюдения многопрофильной командой, включающей терапевта, практикующую медсестру и акушера, предпочтительно в одном месте. Дородовое ведение направлено на “оптимальный” контроль уровня глюкозы, поскольку достижение нормогликемии, к сожалению, невозможно. Тяжелая гипогликемия у матери является частым осложнением в течение первого триместра беременности с худшим исходом в случае СД 2 типа по сравнению с СД 1 типа из-за более высокой частоты метаболического синдрома у матери.

У женщин с СД2 осложнения беременности встречаются чаще, чем у женщин с СД1, за исключением макросомии плода. Повышенная частота макросомии плода из-за увеличения веса матери требует продолжительной оценки темпов роста плода. Метаболический синдром матери, включая ожирение, также приводит к более высокой частоте гипертонической болезни во время беременности и преждевременным родам. Сроки и способ родоразрешения зависят от темпов роста плода и контроля уровня глюкозы у матери [8].

Осложнения беременности, включая выкидыш, мертворождение, гипертонивные расстройства, ГСД, преждевременные роды и СЗРП, - все это связано с повышенным риском развития СД2 в будущем, госпитализации и смерти из-за сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Эта связь в значительной степени связана с генетической предрасположенностью и общими патофизиологическими механизмами и изменениями. Кроме того, было показано, что риск осложнений повышен у женщин с рецидивирующими или множественными осложнениями текущей беременности. Лежащие в основе изменений структуры и функции сердца утолщение стенки сосудов, интимы, и образование атеросклеротических бляшек у этих женщин являются изменениями, которые могут быть индикаторами включения этих женщин в группу высокого риска [9]. Осведомленность об этой взаимосвязи позволила бы выявить женщин из группы высокого риска и принять профилактические меры для уменьшения частоты этих осложнений и снизить дальнейшее развитие метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире. Выявление женщин из

группы высокого риска и осуществление профилактических мер может оказать положительное влияние как на будущую беременность, так и на здоровье матери в долгосрочной перспективе [2,6,9].

В заключение следует представить ведущие гипотезы, которые заложили основу для современных исследований в области медицины матери и плода: гипотеза Фрейнкеля, гипотеза Педерсена (гиперинсулинемия плода) и гипотеза Баркера (электронное программирование и импринтинг внутриутробного плода). Эти гипотезы и текущие исследования демонстрируют тесную взаимосвязь между М (материнским) и F (фетальным) компонентами. Хронические заболевания матери (такие как диабет, ожирение и гипертония) предрасполагают женщин к осложнениям беременности; они оказывают серьезное влияние на плод и, благодаря механизму внутриутробного программирования, несут значительный риск долгосрочной заболеваемости для потомства и матери. Цикл уязвимости к НИЗ повторяется с нарастающим накоплением риска в последующих поколениях. Основная модель прерывания порочного круга НИЗ основана на гипотезе Николаидеса («перевернуть «диагностическую пирамиду», заложив в ее основание качественный ранний пренатальный скрининг первого триместра гестации»): раннее прогнозирование позволяет лучше предотвращать нарушения беременности.

Выявление и обеспечение надлежащего ухода за женщинами с ГСД может оказать существенное влияние на здоровье населения.

Учитывая всё вышперечисленное, а именно плацентарные и клинические последствия, потенциально влияющие на беременность, гестационный сахарный диабет может быть с полным основанием включен в число состояний, названных большими акушерскими синдромами [13].

Литература:

1. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности // Практическая медицина. — 2012. — № 5 (60). — С. 22–29.
2. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Баранов И.И., Угаров И.В. Прогнозирование развития больших акушерских синдромов на основании мультилокусного генетического анализа: результаты ретроспективного сравнительного когортного исследования. Вестник РАМН. 2021;76(3):244–253.
3. Кудрявцева Е.В., и др. Оценка роли некоторых генов-кандидатов в патофизиологии больших акушерских синдромов // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2019. — № 16 (4). — С. 432–449.
4. Макацария А.Д., и др. Беременность и гомозиготные и сочетанные формы тромбофилии у пациенток с тромботическим и акушерским отяго-

- щенным анамнезом // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2016. — № 67 (S3). — С. 269–270.
5. Тезиков Ю.А., и др. Методология профилактики больших акушерских синдромов//Здоровье женщины, №6(132)/2018. ISSN 1992-5921, стр. 25-33
6. Хромьлев А.В., Макацария А.Д. Ожирение, метаболический синдром и тромбофилия // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 10. — С. 27–33
7. ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e18–e34.
8. Cabero Roura L, Hod M. Identification, prevention, and monitoring of the “great obstetrical syndromes”. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29:145–9.
9. Caywer CR, et al. Hyperglycemia impairs cytotrophoblast function via stress signaling. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211:541.e1–8
10. Dessi A, Marincola FC, Fanos V. Metabolomics and the great obstetrical syndromes – GDM, PET, and IUGR. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29:156–64.
11. Fang Q, Jiang Y, Liu Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the associations between maternal methyltetrahydrofolate reductase polymorphisms and preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(4):663–667.
12. Fattuoni C, Mando C, Palmas F, et al. Preliminary metabolomics analysis of placenta in maternal obesity. *Placenta.* 2018;61:89–95.
13. Gabbay-Benziv R, Baschat AA. Gestational diabetes as one of the “great obstetrical syndromes”—the maternal, placental, and fetal dialog. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29:150–5.
14. Gauster M, et al. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2012;12:16–23.
15. Giannkou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and nongenetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):720–730.
16. Kim C. Maternal outcomes and follow-up after gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2014;31:292–301.
17. Mando C, Anelli GM, Novielli C, et al. Impact of obesity and hyperglycemia on placental mitochondria. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:2378189.
18. Mastrolia SA, Mazor M, Loverro G, et al. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *Perr J.* 2014;18(2):e653.
19. Mastrolia SA, Mazor M, Holberg G, et al. The physiologic anticoagulant and anti-inflammatory role of heparins and their utility in the prevention of pregnancy complications. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1236–1246.
20. Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocr Connect.* 2015;4:R1–15.
21. Mrizak I, et al. Inflammation and impaired endothelium-dependant vasodilatation in non obese women with gestational diabetes mellitus: preliminary results. *Lipids Health Dis.* 2013;12:93.
22. Myatt L, Maloyan A. Obesity and placental function. *Semin Reprod Med.* 2016;34:42–9
23. Perez N, et al. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril.* 2017;107(1):150–159.
24. Rizaev J. A., Khazratov A. I., Iordanishvili A. K. Morphofunctional characteristics of the mucous membrane of the masticatory apparatus in experimental carcinogenesis // *Russian Journal of Dentistry.* – 2021. – Т. 25. – №. 3. – С. 225-231.
25. Rizaev J. A., Maeda H., Khranova N. V. Plastic surgery for the defects in maxillofacial region after surgical resection of benign tumors // *Annals of Cancer Research and Therapy.* – 2019. – Т. 27. – №. 1. – С. 22-23.
26. Rizaev J. A. et al. The need of patients with systemic vasculitis and coronavirus infection in the treatment of periodontal diseases // *Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny).* – 2022. – Т. 25. – №. 4. – С. 40-45.
27. Solt I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: a new frontier in maternal-fetal medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29:165–75.
28. Strauss JF, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):294–314.
29. Wang BJ, et al. Association between SNPs in genes involved in folate metabolism and preterm birth risk. *Genet Mol Res.* 2015;14(1):850–859.

БОЛЬШИЕ АКУШЕРСКИЕ СИНДРОМЫ – ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Агабабян Л.Р., Эльмурадова Ч.А.

Резюме. Большие акушерские синдромы (БАС), а именно преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, гибель плода, преэклампсия и задержка внутриутробного развития (СОП). Гестационный сахарный диабет связан с краткосрочными и долгосрочными осложнениями у матери и плода. Хорошо известными осложнениями являются повышенный риск развития диабета 2 типа у матери, ускоренный рост плода и многоводие.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, большие акушерские синдромы, осложнения.