

9. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators / J. Tuomilehto [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – № 340. – P. 677–684.
10. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / X. Chen [et al.] // *J. Thorac Dis.* – 2015. № 7 (12). – P. 2339–2347.
11. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in patients / G Reboldi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2011. – № 29. – P. 1253–1269.
12. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group / L. Hansson [et al.] // *Lancet.* – 1998. – № 351. – P. 1755–1762.
13. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study // *Lancet.* – 2000. – № 355. – P. 253–259.
14. Is a systolic blood pressure target < 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial / Y. Zhang [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2011. – № 32. – P. 1500–1508.
15. Laurent S. Very-low-dose combination of perindopril and indapamide: efficacy on blood pressure and target-organ damage / S. Laurent // *J. Hypertens Suppl.* – 2003. – № 21 (3). – P. S11–18.
16. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension / J. Nemcsik [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2016. DOI: 10.1007/5584_2016_78.
17. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / G. M. London [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2004. – № 43. – P. 92–99.
18. Peter M. N. Early Vascular Ageing / M. N. Peter // *A Concept in Development, European Endocrinology.* – 2015. – № 11 (1). – P. 26–31.
19. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlöf [et al.] // *Lancet.* – 2005. – № 366. – P. 895–906.
20. SPRINT Research Group Control A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control // *N Engl J. med.* – 2015. – № 373. – P. 2103–2116.
21. Standardization of Arterial Stiffness Measurements Make Them Ready for Use in Clinical Practice / L. M. Van Bortel [et al.] // *Am J. Hypertens.* – 2016. – № 5.
22. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – № 362. – P. 1575–1585.
23. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients / C. Koz [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2009. – № 15 (7). – P. PI 41–45.
24. The Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study on behalf of the EUROPA-PERTINENT Investigators. PERTINENT–perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2003. – № 17. – P. 83–91.
25. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *Br Med J.* – 1998. – № 317. – P. 703–713.

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Е. А. Резникова, А. Р. Бабаева, О. Е. Гальченко

Кафедра факультетской терапии ВолгГМУ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД) [6].

Результаты исследования последних лет показали, что ранее используемые критерии

диагностики ГСД должны быть пересмотрены и разработаны единые стандарты диагностики и лечения различных форм нарушений углеводного обмена во время беременности.

Понятия «сахарный диабет», «манифестный (впервые выявленный) СД во время беременности» и непосредственно «ГСД»

требуют четкого клинико-лабораторного определения.

ГСД – актуальная междисциплинарная проблема, обусловленная, с одной стороны, резким ростом заболеваемости СД в общей популяции и развивающейся концепцией диагностики и лечения, с другой. Сохраняется общемировая тенденция к увеличению числа пациентов со всеми формами нарушений углеводного обмена, причем реальное количество заболевших значительно превышает прогнозы экспертов ВОЗ [6]. ГСД является наиболее неблагоприятной в отношении перспективного перинатального риска формой диабета. Частота развития осложнений беременности и заболеваемость новорожденных при ГСД достигают почти 80 %.

Состояние здоровья беременной женщины является объектом пристального внимания специалистов различного профиля на протяжении всего срока гестации. Наблюдение и ведение пациенток осуществляется акушерами, терапевтами и эндокринологами, взаимопонимание между которыми крайне важно для своевременной диагностики и адекватной терапии ГСД. Поздняя диагностика и отсутствие лечения ГСД значительно увеличивает перинатальный риск (многоводие, прерывание беременности и преждевременные роды), неблагоприятно сказывается на состоянии матери (более частое развитие гестоза, инфекций мочевых путей, осложнения при родах) и плода (диабетическая фетопатия, перинатальные травмы, отсроченные гипогликемии, внутриутробная гипоксия и гибель) [1, 8].

Необходимо подчеркнуть, что проблема ГСД в последние годы активно изучается, однако остается открытым вопрос о сроках и методах родоразрешения и перинатальных осложнениях, возникающих у новорожденных в раннем неонатальном периоде (макросомия плода, дистоция плечиков плода, перелом ключицы новорожденного, паралич Эрба, нарушение мозгового кровообращения травматического генеза у новорожденного).

Распространённость ГСД

Частота ГСД в разных странах варьирует от 1 до 14 %, составляя в среднем 7 %, и зави-

сит прежде всего, от распространённости СД 2-го типа в общей популяции, традиционных факторов риска (возраст, прегестационное ожирение, отягощенная наследственность по СД), а также от неочевидных причин (ятрогенные варианты ГСД, обусловленные применением глюкокортикостероидов, распространение процедур экстракорпорального оплодотворения) [1].

Внедрение новых диагностических критериев ГСД, предусмотренных федеральным клиническим протоколом «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», в 2013 г. утвержденным Минздравом РФ [5], явилось поводом для уточнения показателей распространённости этой патологии.

Данные о распространённости ГСД в Российской Федерации на сегодняшний день крайне скудны. Однако опубликованные данные свидетельствуют об общероссийской тенденции роста заболеваемости ГСД в большинстве регионов России. Так, распространённость ГСД в одном из районов Московской области (население 118 023) составила 9,2 % [6]. В Ярославской области по итогам применения федерального протокола «Гестационный сахарный диабет» частота выявления ГСД увеличилась в 2,9 раза (с 1,2 до 3,5 %) [3]. За первые два года работы по новым критериям диагностики частота выявления ГСД в Свердловской области увеличилась в 6,8 раз [8].

Диагностика ГСД

В настоящее время диагностика ГСД, наблюдение и лечение, послеродовое наблюдение пациенток осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», утвержденными Минздравом РФ в 2013 г. [5].

Эти рекомендации базируются на результатах мультицентрового исследования «Неблагоприятные исходы беременности, ассоциированные с гипергликемией» (*Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes* – HАРО), проведенного с участием 23 316 беременных в 2000–2006 гг. Основные положения диагностики и лечения ГСД нашли отражение в

клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова, вышедших в 2017 г. [6].

Согласно протоколу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» диагностика нарушения углеводного обмена во время беременности осуществляется поэтапно.

Первый этап осуществляется при первичном обращении женщины по факту наступившей беременности к врачу любой специальности. Всем беременным на сроке до 24 недель проводится исследование глюкозы венозной

плазмы натощак и в любое время дня вне зависимости от приема пищи, а также определение HbA_{1c}. Интерпретацию результатов тестирования проводят акушеры-гинекологи, терапевты, врачи общей практики. Если уровень HbA_{1c} <6,5 % и случайно определенный уровень глюкозы венозной плазмы <11,1 ммоль/л, глюкоза венозной плазмы натощак ≥5,1 ммоль/л, но <7 ммоль/л, то устанавливается диагноз ГСД.

При уровне глюкозы венозной плазмы натощак <5,1 ммоль/л и наличии факторов высокого риска развития ГСД всем беременным сразу же проводится пероральный глюкозотолерантный тест ПГТТ с 75 г глюкозы [2] (табл. 1).

Таблица 1

Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД

Глюкоза венозной плазмы	ммоль/л
ГСД при первичном обращении	
Натощак	≥5,1, но <7,0
ГСД при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы	
Через 1 ч	≥10,0
Через 2 ч	≥8,5, но <11,1

На втором этапе диагностики углеводного обмена во время беременности всем женщинам без ранее выявленных нарушений на сроке 24–28 недель проводится ПГТТ с 75 г глюкозы. Интерпретация результатов ПГТТ может проводиться акушером-гинекологом, терапевтом, врачом общей практики, эндокринологом. Специальной консультации эндокринолога для установки факта нарушения углеводного обмена во время беременности не требуется. При выявлении манифестного (впервые выявленного) СД больная сразу передается для дальнейшего ведения эндокринологу (табл. 2).

Корректность результатов, полученных в ходе ПГТТ, во многом зависит от соблюдения процедуры проведения теста. ПГТТ выполняется на фоне обычного питания (не менее 150 г углеводов в день), как минимум в течение 3 дней, предшествующих исследованию, во-вторых, проводится утром натощак после 8–14-часового ночного голодания. Лекарственные средства, влияющие на уровень глюкозы в крови (поливитаминные и препараты железа, содержащие углеводы, глюкокортикоиды, β-адреноблокаторы, β-адреномиметики), по возможности следует принимать после окончания теста.

Таблица 2

Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики манифестного (впервые выявленного) СД во время беременности

Манифестный (впервые выявленный) СД у беременных	
Глюкоза венозной плазмы натощак	≥ 7,0 ммоль/л
HbA _{1c}	≥ 6,5 %
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приёма пищи при наличии симптомов гипергликемии	≥ 11,1 ммоль/л

Определение уровня глюкозы в венозной плазме осуществляется только в лаборатории, использование портативных средств самоконтроля (глюкометров) для проведения теста запрещено. Забор крови производится в холодную пробирку с консервантом, пробирку помещают в лед. Затем немедленно (не позднее ближайших 30 мин) кровь центрифугируют для разделения плазмы и форменных элементов. Плазму переносят в другую пластиковую пробирку. В этой биологической жидкости определяют уровень глюкозы.

Тест проводится в три этапа. На 1-м этапе после забора первой пробы плазмы венозной крови натощак немедленно определяют уровень глюкозы в крови, при получении результатов, указывающих на манифестный СД или ГСД, дальнейшая нагрузка глюкозой не проводится и тест прекращается. При продолжении пробы выполняется

2-й этап – пациентка должна в течение 5 мин выпить раствор глюкозы, состоящий из 75 г безводной глюкозы (или ангидрита), растворенной в 250–300 мл теплой (37–40 °С) питьевой негазированной или дистиллированной воды. Начало приема раствора глюкозы считается началом теста.

3-й этап: забор пробы крови для определения уровня глюкозы в венозной плазме через 1 и 2 ч после нагрузки глюкозой. При получении результатов, указывающих на ГСД после 2-го забора крови, тест прекращают.

На территории Волгоградской области с 2016 года запущен пилотный проект по обеспечению женщин с ГСД на период беременности глюкометром «Сателлит экспресс» для возможности регулярного контроля глюкозы крови. При установлении диагноза ГСД женщина может бесплатно получить во временное пользование глюкометр на базе специализированного сервисного центра в г. Волгоград.

Лечение

Программа ведения пациентки с ГСД включает диетотерапию, дозированные физические нагрузки, самоконтроль, инсулинотерапию по показаниям. Выбор лечебной тактики при ГСД зависит от степени тяжести нарушений углеводного обмена.

Первым этапом лечения ГСД является диетотерапия. Режим питания предусматривает распределение суточного объема пищи на 4–6 приёмов, полное исключение легкоусвояемых углеводов и ограничение жиров. Суточная энергетическая ценность пищи, необходимая для обеспечения метаболических потребностей матери и плода, рассчитывается по ИМТ матери до наступления беременности; 38–45 % суточной калорийности рациона составляют углеводы с высоким содержанием пищевых волокон, 20–25 % – белки и до 30 % – жиры.

Индивидуальный план физической активности должен включать дозированные аэробные физические нагрузки в виде ходьбы не менее 150 мин в неделю, посещение бассейна. Являясь важным аспектом лечения, физическая активность должна быть адекватной и не провоцировать повышение АД и гипертонус матки, особенно у пациенток с угрозой прерывания беременности.

Самоконтроль включает определение гликемии с помощью портативных приборов (глюкометров) натощак, перед и через 1 час после основных приемов пищи, кетонурии или кетонемии утром натощак, артериального давления, шевелений плода, массы тела, ведение дневника самоконтроля и пищевого дневника. Целевые показатели самоконтроля: глюкоза крови натощак, перед основными приёмами пищи и перед сном <5,1 ммоль/л, через 1 час после еды <7 ммоль/л, отсутствие гипогликемии и кетоновых тел в моче.

Примерно 30–50 % беременных с ГСД нуждаются в инсулинотерапии. Схема инсулинотерапии, тип препарата и доза назначаются в зависимости от данных самоконтроля гликемии.

Показаниями к инсулинотерапии являются:

Невозможность достижения целевых уровней гликемии (два и более нецелевых значения гликемии) в течение 1–2 недель самоконтроля.

Наличие признаков диабетической фетопатии по данным УЗИ (крупный плод – диаметр живота плода более 75 перцентиля, гепато- и спленомегалия, кардиомегалия и кардиопатия, двуконтурность головки плода, отёк и утолщение подкожно-жирового слоя, утолщение шейной складки).

Впервые выявленное или нарастающее многоводие при установленном диагнозе ГСД (в случае исключения других причин многоводия). Поскольку при ГСД сохраняется достаточный уровень собственной секреции инсулина, для достижения компенсации углеводного обмена может быть достаточно только инъекций инсулина короткого действия (ИКД) перед основными приемами пищи без введения пролонгированного инсулина (ПИ). При недостаточном гликемическом контроле на фоне болюсного введения ИКД к терапии добавляется ПИ. В случае только утренней гипергликемии препарат ПИ вводится 1 раз/сут. на ночь. Доза ПИ корректируется по уровню гликемии до достижения нормогликемии в ночные и утренние часы. В случае отсутствия оптимальной компенсации в течение дня показан перевод на интенсифицированную инсулинотерапию.

Следует помнить, что потребность в инсулине меняется на разных сроках гестации. С 36–38 недель потребность в инсулине увеличивается незначительно или даже снижается к родам, что связано со снижением уровня плацентарных гормонов. Поэтому для снижения риска гипогликемий как для матери, так и для плода важна тщательная коррекция доз вводимого инсулина с целью поддержания уровней нормогликемии как во время беременности, так и непосредственно перед и во время родов. Снижение потребности в инсулине на более ранних сроках беременности может свидетельствовать о нарушении фетоплацентарного кровообращения и гипоксии плода (угроза внутриутробной гибели) и требует немедленного контроля состояния плода (табл. 3).

Таблица 3

**Препараты инсулина.
Категория В**

Вид инсулина	Препарат
Генно-инженерные инсулины короткого действия	Актрапид НМ
	Инсуман Рапид
	Хумулин Р
Генно-инженерные инсулины человека длительного действия (НПХ-инсулины)	Протафан НМ
	Хумулин НПХ
	Инсуман Базал
Аналоги инсулина ультракороткого действия	Новорапид
	Хумалог
Аналоги инсулина длительного действия	Левемир
	Лантус

Примечание:

Категория В

- В исследованиях репродуктивности у животных риск для плода отсутствовал, но контролируемые исследования у беременных женщин не проводились.

ИЛИ

- В исследованиях репродуктивности на животных выявлены побочные эффекты (иные, чем снижение фертильности), которые не подтвердились в контролируемых исследованиях у беременных женщин в первом триместре, а риск во втором и третьем триместрах не обнаружен [6].

Пероральные сахароснижающие препараты во время беременности и грудного вскармливания противопоказаны.

Через 6–12 недель после родов всем женщинам с уровнем глюкозы венозной плазмы натощак <7,0 ммоль/л проводят ОГТТ с 75 г глюкозы (исследование глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки) с целью реклассификации степени нарушения углеводного обмена по категориям гликемии (норма, нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, СД). У женщин, перенесших ГСД, сохраняется высокий риск его возникновения при последующей беременности, а также развития манифестного СД через 16–20 лет после родов. Планирование последующих беременностей включает диету, направленную на снижение избыточной массы тела и расширение физической нагрузки.

Заключение

Ранняя диагностика ГСД, проведение целенаправленного скрининга для выявления скрытых форм нарушения углеводного обмена в ранние сроки гестации, а также своевременное лечение ГСД могут значительно снизить риск как перинатальных осложнений для матери и ребёнка, так и отдалённых метаболических последствий.

Внедрение нового протокола диагностики, лечения, послеродового наблюдения пациенток с ГСД требует совместной работы врачей различных специальностей, единой диагностической концепции и строгого соблюдения стандартов проведения лабораторного исследования.

Разработка и внедрение вспомогательных программ, направленных на информирование беременных женщин о проблеме ГСД, помощь в организации самоконтроля повышает комплаентность пациенток, что во многом позволяет уменьшить вероятность нежелательных исходов беременности для матери и плода.

Внедрение нового клинического протокола лечения ГСД позволяет унифицировать подходы к ведению данной категории пациентов, однако многие вопросы, связанные с фактической распространённостью, качеством диагностики, стратегией лечения и выбора оптимальной тактики, родоразрешения по-прежнему остаются в открытом дискуссионном поле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмукулова, Ф. Ф. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра / Ф. Ф. Бурмукулова, В. А. Петрухин // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 10. – С. 109–115.
2. Валеева, Ф. В. Ведение пациенток с гестационным сахарным диабетом / Ф. В. Валеева, З. Р. Алиметова // Терапия. – 2015. – № 4. – С. 79–83.
3. Внедрение федерального клинического протокола «Гестационный сахарный диабет» в Ярославской области / Д. Л. Гурьев [и др.] // Доктор.Ру. – 2016. – № 7 (124). – С. 61–66.
4. Гестационный диабет. Современные критерии диагностики / З. А. Махтибекова [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2016. – № 2. – С. 150–158.
5. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение / И. И. Дедов [и др.] // Клинические рекомендации (протокол лечения). – М., 2013. – 18 с.
6. Древаль, А. В. Гестационный сахарный диабет (по материалам скринингового исследования в Московской области) / А. В. Древаль, Т. П. Шестакова, И. В. Бунак // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 44 (4). – С. 406–413.
7. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 2017. – № 8.
8. Ларькин Д. М. Оптимизация акушерских и перинатальных исходов у пациенток с гестационным сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. М. Ларькин. – Челябинск, 2016.

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРЕПАРАТАМИ МЕЛАТОНИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

*С. В. Недогода, И. Н. Барыкина, А. С. Саласюк,
В. О. Смирнова, Е. А. Попова, В. Ю. Дворянинова, Р. В. Палашкин*

Кафедра терапии и эндокринологии ФУВ

Вопросы профилактики, диагностики и лечения метаболического синдрома (МС) представляют собой актуальную медико-социальную проблему последних десятилетий. В настоящее время появляется все больше данных эпидемиологических исследований, свидетельствующих о том, что в патогенезе МС играет важную роль десинхроноз, формирующийся вследствие нарушений цикла «сон-бодрствование» и, как следствие, снижения синтеза мелатонина в ночные часы [12]. При этом отмечается связь между уменьшением среднестатистической продолжительности сна

и ростом распространенности метаболических нарушений в популяции [10].

Многочисленные проспективные и перекрестные исследования показали, что кратковременный и некачественный сон способствует развитию сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) и ожирения, поскольку расстройства нормального циркадного ритма приводят к глобальным перестройкам в нейротрансмиттерном механизме регуляции насыщения, патологическому повышению голода, и как следствие, нарушениям углеводного и липидного обмена [6, 7].