На правах рукописи

Давиденко
Илья Юрьевич

РАЗЛИЧНЫЕ ПОДТИПЫ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ, ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Ростов-на-Дону – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:
Волкова Наталья Ивановна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:
Бурумкулова Фатима Фархадовна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского», акушерский отдел, ведущий научный сотрудник
Дерябина Елена Геннадьевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии, заведующий
Тиселько Алена Викторовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», отдел гинекологии и эндокринологии, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 24 июня 2026 года в 13:00 на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д.2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д208.054.03),
кандидат медицинских наук, доцент Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Гестационный сахарный диабет (ГСД) представляется собой заболевание, которое развивается во время беременности и имеет огромные риски неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов (Андреева Е.Н., Арбатская Н.Ю., 2024, ACOG, 2018, Lowe W.L., Scholtens D.M., 2019). По современным оценкам, в 2024 году у 23,0 миллионов (19,7%) живорожденных женщин во время беременности наблюдалась та или иная форма гипергликемии. При этом, наиболее частым вариантом повышения глюкозы во время беременности является именно ГСД (Magliano D.J., Boyko E.J., 2025). Поскольку обычно гипергликемия развивается после окончания органогенеза, пациентки с ГСД не имеют значительных рисков рождения детей с пороками внутриутробного развития по сравнению с беременными с манифестным диабетом. Однако целый ряд осложнений и со стороны матери, и со стороны плода может возникать у беременных вследствие ГСД. Преэклампсия, рождение крупного плода, родовые травмы, неонатальные гипогликемии и мертворождение являются наиболее значимыми из них (ACOG, 2018, Lowe W.L., Scholtens D.M., 2019).

На сегодняшний день, проблема нарушений углеводного обмена во время беременности остается активно изучаемой ввиду своего многообразия (Попова П.В., Ткачук А.С., 2017, Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О., 2019, Дерябина Е.Г., 2025). Так, согласно современным данным, ГСД представляет собой гетерогенное заболевание, с различными патогенетическими механизмами (Powe C., Allard C., 2016, Liu Y., Hou W., 2018, Benhalima, K., Van Crombrugge, P., 2019, Feghali M., Atlass J., 2019). В последние годы были опубликованы работы, описывающие данную неоднородность, основываясь на тех звеньях патогенеза, которые лежат в основе возникновения у беременных гипергликемии (Wen L., Chen Y., 2023). Представленную гетерогенность ГСД в настоящее время определяют с использованием расчётных индексов инсулинорезистентности (ИР) (Benhalima, K., Van Crombrugge, P., 2019). Согласно результатам современных исследований авторы выделяют несколько подтипов ГСД: подтип с выраженной ИР, подтип с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы и, по данным некоторых авторов, смешанный подтип, при котором выражены оба патогенетических механизма (Powe C., Allard C., 2016, Liu Y., Hou W., 2018, Benhalima, K., Van Crombrugge, P., 2019, Feghali M., Atlass J., 2019). Следует отметить, что неоднородность ГСД заключается не только в патогенетических механизмах, но и в фенотипических и биохимических характеристиках пациенток, а также в потенциальных рисках осложнений для матери и плода (Selen D.J., Edelson P.K., 2022). Но несмотря на то, что все проведенные исследования указывают на наличие различных подтипов ГСД, до сих пор нет единого представления, какие именно подтипы могут быть выделены.

Более того, на сегодняшний день также не сформулированы однозначные критерии их выявления.

Согласно современным подходам, основной задачей лечения ГСД является профилактика акушерских и перинатальных осложнений (Андреева Е.Н., Арбатская Н.Ю., 2024). В настоящий момент терапевтический подход к ведению беременных с нарушением углеводного обмена во время гестации универсален и заключается в подборе терапии. Так, при выявлении ГСД назначаются модификация образа жизни (изменение режима питания и физической активности) и проведение ежедневного самоконтроля гликемии до конца беременности (не менее четырех измерений в сутки). Данный подход в большинстве случаев позволяется добиться целевых значений глюкозы крови. В то же время, 30% беременных с ГСД для достижения нормогликемии к немедикаментозному лечению требуется добавление инсулинотерапии (Liu, L., Ma, Y., 2019). Однако на сегодняшний день отсутствует представление о вариантах лечения данных подтипов, об эффективности диетотерапии или применения инсулина в зависимости от подтипа.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день целый ряд исследований посвящен изучению клинической значимости различных подтипов ГСД. Так, по данных некоторых авторов пациентки с ГСД имеют более высокий ИМТ до беременности, уровень глюкозы натощак и лептина, меньший уровень адипонектина, более крупных детей при рождении и больший риск развития неблагоприятных неонатальных исходов (Benhalima K., Van Crombrugge P., 2019, Feghali M., Atlass J., 2019, Selen D.J., Edelson P.K., 2022). Другие авторы описывают более высокий ИМТ до беременности, уровень глюкозы натощак, макросомию и больший риск неблагоприятных исходов у новорожденных как признак ГСД с комбинацией ИР и дисфункции β-клеток (Powe C., Allard C., 2016, Liu Y., Hou W., 2018). В то время как ряд исследований никаких различий в данных об исходах беременности для подтипов не продемонстрировал клеток (Kotzaeridi G., Blätter J., 2021, Wen L., Chen Y., 2023). Таким образом, все проведенные исследования указывают на наличие различных подтипов ГСД, однако их клинические характеристики достаточно противоречивы.

В настоящее время активно изучаются гены, оказывающие влияние на развитие ГСД. Среди основных кандидатов безусловно можно выделить гены Т-клеточного транскрипционного фактора 7 подобного второму (TCF7L2); рецептора мелатонина 1B (MTNR1B); белка-2, связывающего мРНК инсулиноподобного фактора роста (IGFBP2); калиевого канала, выпрямляющего, с током, направленного внутрь клетки, типа 11 подсемейства J (KCNJ11); циклинзависимой киназы типа 5, белка 1, ассоциированного с регуляторной субъединицей (CDKAL1); потенциал-зависимого калиевого канала,

подсемейства Q (KCNQ1) и глюкокиназы (GCK), гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPARG), которые доказано влияют на развитие сахарного диабета 2 типа (Mao Q., Guo H., 2013, Wu L., Cui L., 2016). В то же время ряд из них уже продемонстрировал ассоциацию с возникновение ГСД, среди которых наиболее весомый вклад в основных популяциях вносят полиморфизмы rs10830963 (MTNR1B), rs7903146 (TCF7L2) и rs1801282 (PPARG) (Huerta-Chagoya A., Vázquez-Cárdenas P., 2015, Kawai V.K., Levinson R.T., 2017, Ding M., Chavarro J., 2018, Alharbi K.K., Al-Sulaiman A.M., 2019, Kwak S.H., Kim S.H., 2021). Однако на текущий момент не было предпринято попыток изучения полиморфизмов генов при различных подтипах ГСД. Полученные в результате таких исследований данные могли бы внести значимый вклад как в диагностику, так и в потенциальное предотвращение нарушений углеводного обмена во время гестации.

При изучении данной проблемы для верификации различных подтипов ГСД были использованы разнообразные индексы оценки ИР. В большинстве исследований был использован индекс Matsuda, результаты которого сопоставляли со значениями у здоровых беременных для определения подтипа ГСД (Powe C., Allard C., 2016, Liu Y., Hou W., 2018, Layton J., Powe C., 2019, Retnakaran R., Ye C., 2021, Madsen L.R., Gibbons K.S., 2021, Immanuel J., Simmons D., 2021). В то же время ряд авторов рассчитывали индекс Stumvoll, значения которого также соотносили с показателями у беременных без нарушений углеводного обмена для верификации подтипа ГСД (Powe C., Allard C., 2016, Layton J., Powe C., 2019, Madsen L.R., Gibbons K.S., 2021, Immanuel J., Simmons D., 2021). В некоторых исследованиях для выявления подтипа был использован индекс HOMA, ранее активно применяемый в клинической практике для выявления ИР (Retnakaran R., Ye C., 2021, Immanuel J., Simmons D., 2021, Selen D.J., Edelson P.K., 2022). При этом, даже для данных индексов с целью выявления подтипов во всех исследованиях использовались различные точки отсечения, что не позволило сформировать хотя бы предполагаемые критерии диагностики.

Однако основной проблемой изучения различных подтипов ГСД является отсутствие представления о вариантах лечения данных подтипов. Только в одной из работ была предпринята попытка оценить эффективность инсулинотерапии в зависимости от подтипа, но различий получено не было (Benhalima K., Van Crombrugge P., 2019). Учитывая ограниченное количество методов лечения ГСД, использование их в зависимости от подтипа ГСД, вероятно может обладать большей эффективностью в достижении контроля углеводного обмена.

Цель исследования

Оптимизировать тактику ведения пациенток с гестационным сахарным диабетом в зависимости от его подтипа.

Задачи исследования

1. Оценить состояние оказания медицинской помощи пациенткам с гестационным сахарным диабетом на современном этапе.
2. Определить патогенетические механизмы развития гестационного сахарного диабета и его подтипов на примере экспериментальной модели гестационного сахарного диабета у крыс.
3. Оценить генетические полиморфизмы генов при различных подтипах гестационного сахарного диабета.
4. Оценить различные фенотипические, анамнестические и биохимические показатели подтипов гестационного сахарного диабета.
5. Разработать диагностические критерии подтипов гестационного сахарного диабета.
6. Оценить эффективность проводимой терапии гестационного сахарного диабета в зависимости от его подтипа.
7. Разработать алгоритм персонализированного лечения пациенток с гестационным сахарным диабетом в зависимости от его подтипа.

Научная новизна

Впервые было выявлено некорректное назначение инсулинотерапии пациенткам с гестационным сахарным диабетом без соблюдения схем и правильного подбора доз инсулина, которое не улучшало прогнозы и исходы беременности.

Впервые изучено распределение коннексина 36 клетками поджелудочной железы между β-клетками островков Лангерганса при гестационном сахарном диабете и его значения при различных подтипах.

Впервые обнаружены генетические полиморфизмы генов, ассоциированные с повышенным риском наличия подтипа гестационного сахарного диабета с преобладающей инсулинорезистентностью.

Впервые сформированы патогенетические модели подтипов гестационного сахарного диабета на беременных крысах с учетом морфологических и биохимических изменений, происходящих во время гестации.

Впервые было установлено, какие из имеющихся факторов риска гестационного сахарного диабета характерны для определенного подтипа, а также выявлены новые, ранее необсуждаемые в литературе.

Впервые на основании статистического многофакторного анализа фенотипических и биохимических характеристик различных подтипов гестационного сахарного диабета была разработана математическая модель выявление подтипов гестационного сахарного диабета.

Впервые было установлено, что использование диетотерапии является наиболее эффективным и достаточным методом лечения подтипа гестационного сахарного

диабета с преобладающей дисфункцией β-клеток, тогда как своевременное применение инсулинотерапии позволяет достичь компенсации углеводного обмена при подтипе гестационного сахарного диабета с преобладающей инсулинорезистентностью.

Впервые разработан персонифицированный алгоритм ведения беременных с гестационным сахарным диабетом в дополнение к имеющимся подходам лечения для минимизации рисков для матери и плода, ассоциированных с гипергликемией.

Теоретическая и практическая значимость

Созданная патогенетическая модель развития подтипов гестационного сахарного диабета на беременных крысах позволила лучше понять механизмы, лежащие в основе формирования патологических изменений в ткани поджелудочной железы, а также нарушений углеводного обмена и регуляции гормонов жировой ткани.

На основании оценки факторов риска, особенностей режима питания, фенотипических и биохимических характеристик беременных с гестационным сахарным диабетом было сформировано представление об особенностях клинической характеристики различных подтипов гестационного сахарного диабета, что позволило определить их диагностические критерии.

Полученные данные об ассоциации полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs10830963 гена MTNR1B с рисками развития различных подтипов гестационного сахарного диабета могут быть использованы для лучшего понимания патогенетических механизмов возникновения нарушений углеводного обмена во время беременности и разработки возможных методов их профилактики.

Разработанная модель, представляющая собою математическую формулу, может быть использована в реальной клинической практике для выявления подтипов гестационного сахарного диабета, поскольку предлагаемые учетные показатели входят в план обследования беременных и не требуется проведения специальных дополнительных исследований, а для обработки данных используется стандартная компьютерная программа (Microsoft Excel).

Предложенный алгоритм может быть использован как дополнение в тактике ведения беременных с гестационным сахарным диабетом для минимизации рисков для матери и плода, ассоциированных с гипергликемией, в реальной клинической практике.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных в исследовании задач было определено несколько этапов диссертационной работы. Настоящее исследование проведено в строгом соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и основополагающими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен локальным

независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, что подтверждается выпиской из протокола заседания № 18/22 от 17.11.2022 года. Для реализации первого этапа в исследование было включено 474 беременных, наблюдавшихся в женских консультациях ГБУ РО «Городская клиническая больница №20» в г. Ростове-на-Дону, ГБУ РО «Городская больница №6» в г. Ростове-на-Дону и ГБУ РО «Городская больница №7» в г. Ростове-на-Дону с 2018 по 2023 года, у которых были ретроспективно оценены объективные данные, включая возраст, артериальное давление, индекс массы тела до беременности, динамика веса во время беременности, общая прибавка веса, срок выявления гестационного сахарного диабета, срок перевода на инсулин, фармакологический анамнез, лабораторные показатели на 20 и 30 неделях беременности, среди которых общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови. Кроме того, были проанализированы результаты ультразвукового исследования плода в каждом триместре и перед родами, срок, способ родоразрешения, вес ребенка при рождении, также наличие осложнений и сопутствующих заболеваний.

В рамках второго этапа исследования проводилась разработка патогенетической модели развития подтипов гестационного сахарного диабета в ходе экспериментального исследования на беременных крысах, в связи с чем в исследование было включено 50 самок и 15 самцов белых нелинейных крыс, находившихся на базе вивария факультета «БиоВетМед» ФГБОУ ВО ДГТУ. Всем животным были выполнены оценка состояния углеводного обмена и определение лабораторных показателей, включая оценку адипонектина, лептина и оментина, С-реактивного белка, С-пептида, инсулина, а также интерлейкинов 1β и 6. Также всем беременным крысам был проведен осмотр содержимого брюшной полости с макроскопическим анализом поджелудочной железы, а затем выполнено микроскопическое исследование и фотофиксация микропрепаратов под микроскопом методом светлого поля, после чего подготовлено гистоморфологическое описание микропрепаратов поджелудочной, а также проводилось иммуногистохимическое исследование на парафиновых срезах с использованием первичных кроличьих поликлональных антител к коннексину 36.

Для реализации третьего этапа в исследование было включено 164 пациентки, проходившие лечение на базе ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, которым были выполнены клинический опрос и осмотр, анкетирование пациенток, оценка состояния углеводного обмена и определение лабораторных показателей, включая оценку общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, аполипротеинов А и В, оментина, лептина, С-реактивного белка, инсулина и гликированного гемоглобина с дальнейшим определение расчетными методами индексов инсулинорезистентности и функции β-клеток в качестве основного метода диагностики подтипов гестационного сахарного диабета. Также была проведена оценка методов лечения подтипов гестационного сахарного диабета на момент постановки

диагноза и вплоть до родоразрешения. С использованием общепринятых методов статистического анализа на всех этапах работы была выполнена обработка полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В настоящее время выявлено частое некорректное назначение инсулинотерапии пациенткам с гестационным сахарным диабетом без соблюдения схем и правильного подбора доз инсулина, которое не приводит к улучшению прогнозов и исходов беременности.

2. Согласно разработанной экспериментальной модели для подтипа гестационного сахарного диабета с преобладающей дисфункцией β-клеток по данным гистологического и иммуногистохимического исследования характерны признаки деформации панкреатических долек и некробиотических изменений как в экзокринной части поджелудочной железы, так и в островках Лангерганса, в сочетании с резким снижением клеточности островков и уменьшение их площади, а также незначительным снижением уровня коннексина 36.

3. Разработанная экспериментальная модель подтипа гестационного сахарного диабета с выраженной инсулинорезистентностью сопровождается признаками полнокровия и расширения стенок капилляров, дистрофии α-клеток, отечности и отслойки групп клеток от капсулы, в сочетании с увеличением как клеточности и площади островков Лангерганса, так и значительным снижением уровня коннексина 36 по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования.

4. Генотип T/T полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и генотип C/C полиморфных маркеров rs10830963 гена MTNR1B ассоциирован с низким риском гестационного сахарного диабета с дисфункцией β-клеток.

5. Генотип T/C полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 связан с повышенным риском наличия гестационного сахарного диабета с преобладающей инсулинорезистентностью.

6. Подтип гестационного сахарного диабета с преобладающей дисфункцией β-клеток сопровождается более молодым возрастом, меньшими массой тела, индексом массы тела, более низкими уровнями глюкозы и инсулина крови через 60 и 120 после углеводной нагрузки, лептина, триглицеридов, а также более высоким значением адипонектина по отношению к беременным с преобладающей инсулинорезистентностью.

7. Для подтипа гестационного сахарного диабета с выраженной инсулинорезистентностью характерны более старший возраст, большиее масса тела, индекс массы тела, высокие уровни глюкозы и инсулина крови через 1 и 2 часа во время перорального глюкозотолерантного теста, лептина, триглицеридов, а также меньшие значения адипонектина по отношению к беременным с превалирующей дисфункцией β-клеток.

8. Разработанная статистическая модель диагностики подтипов гестационного сахарного диабета обладает более высокими диагностическими характеристиками, чем единичные предложенные в современной литературе методы выявления подтипов гестационного сахарного диабета, и соответствует всем требованиям, предъявляемым к скрининговым моделям.

9. Для подтипа с гестационным сахарным диабетом с дисфункцией β-клеток наиболее эффективным и достаточным методом лечения является диетотерапия, которая должна рассматриваться как первый и обязательный этап терапии.

10. Для достижение целевых значений уровня глюкозы при подтипе с гестационным сахарным диабетом и инсулинорезистентностью наиболее эффективным методом является назначение инсулинотерапии, которую следует рассматривать в качестве первой линии совместно с диетотерапией.

11. Разработанный алгоритм ведения пациенток с различными подтипами гестационного сахарного диабета включает в себя более ранее назначение инсулинотерапии пациенткам с выраженной инсулинорезистентностью и предпочтительное использование диетотерапии у беременных с преобладающей дисфункцией β-клеток, который приводит к достижению целевых значений глюкозы в кратчайшие сроки.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология: п. 4 «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований.», п. 5 «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий.» и п. 6 «Разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний: генотерапия, поиск блокаторов и стимуляторов секреции гормонов и др.). Исследование биофармацевтических аспектов эффективности и безопасности методов лечения эндокринных заболеваний.».

Степень достоверности и апробация результатов

Научная гипотеза исследования построена на известных, проверяемых данных и согласуется с опубликованными мировыми данными по теме подтипов гестационного сахарного диабета. Достоверность полученных результатов основана на достаточном объеме выборки пациентов, четких критериях включения и невключения в исследование, надежных и актуальных диагностических методиках, использованных в исследовании, широком спектре современных методов статистического анализа.

Результаты получены на сертифицированном оборудовании при условии полного соблюдения преаналитического этапа исследования. Использовано сравнение данных, полученных в настоящем исследовании, и мировых данных литературы, полученных ранее по фенотипическим и биохимическим характеристикам, диагностике, эффективности лечения различных подтипов гестационного сахарного диабета.

Экспериментальная часть работы выполнена в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Использованы современные статистические методики сбора и обработки исходной информации, в частности, с помощью программы R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результаты работы доложены и обсуждены на: VIII Общероссийском конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» [Санкт-Петербург, 10 – 12 февраля 2022], VII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: весенние контраверсии» [Москва, 17 – 19 марта 2022], XVI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» [Сочи, 7 – 10 сентября 2022], Всероссийской научно-практической конференции «Гестационный сахарный диабет: преодолевая преграды», [Ростов-на-Дону, 19 мая 2022], Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в эндокринологии–2023» [Санкт-Петербург, 27 – 29 апреля 2023], XVII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» [Сочи, 8 – 11 сентября 2023], I Съезде эндокринологов Южного федерального округа [Ростов-на-Дону, 28 – 29 сентября 2023], VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» [Екатеринбург, 23 – 25 ноября 2023], Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в эндокринологии–2024» [Санкт-Петербург, 25 – 27 апреля 2024], XVIII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» [Сочи, 7 – 10 сентября 2024], 23rd European Congress of Internal Medicine [Florence, Italy, March 5 – 8 2025].

Внедрение результатов исследования в практику

Использование разработанных диагностических критериев подтипов гестационного сахарного диабета и алгоритма ведения пациенток с различными подтипами внедрено в практическую деятельность женской консультации и отделения эндокринологии ГБУ РО «Городская клиническая больница №20 в г. Ростове-на-Дону», поликлинического отделения научно-исследовательского института акушерства и

педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, консультативно-диагностического отделения ГБУ РО «Перинатальный центр», а также применяются при чтении лекций на кафедрах терапевтического профиля ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор выполнил работу по планированию и реализации всех этапов работы: набор представленного научного материала, разработка и выполнение плана исследования, выявление подтипов гестационного сахарного диабета и динамический контроль показателей пациенток и эффективности лечения, оформление необходимой документации и статистическая обработка полученных данных. Проведенный автором анализ полученных результатов позволил сделать обоснованные выводы, подготовить материалы к публикации, а также представить практические рекомендации и оформить заявку на выдачу патента Российской Федерации на изобретение по результатам выполненной работы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 работ, из них 15 в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (К1 и К2). В результате выполненного исследования был получен патент Российской Федерации на изобретение «Способ диагностики подтипов гестационного сахарного диабета» № 2835479 [зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 25 февраля 2025 г.].

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 280 страницах машинописного текста, содержит 44 таблицы, иллюстрирована 100 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 143 источника, из них 23 отечественных и 120 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Настоящая работа была выполнена на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Донского государственного технического университета (ФГБОУ ВО ДГТУ), а также женских консультаций Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Городская клиническая больница №20» в г. Ростове-на-Дону, Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Городская больница №6» в г. Ростове-на-Дону и Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Городская больница №7» в г. Ростове-на-Дону, и состояла из трех этапов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: ГСД – гестационный сахарный диабет, ДВК – дисфункция β-клеток, ИР – инсулинорезистентность

В ходе первого этапа исследования с целью оценки оказания медицинской помощи пациенткам с ГСД на современном этапе был проведен ретроспективный анализ медицинской документации 474 беременных (средний возраст которых составил 30,2 [27-33] года).

Критериями включения были: беременные женщины, возраст 18 лет и старше вне зависимости от факторов риска ГСД, верифицированный диагноз: «Гестационный

сахарный диабет» («Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2021, 2023)), доношенная беременность, успешное родоразрешение. Критерии исключения больных из исследования: отсутствие в документации показателей глюкозы крови, подтверждающих диагноз: «Гестационный сахарный диабет», прерывание или невынашивание беременности, многоплодная беременность, наличие сахарного диабета любого типа до беременности, наличие нарушений углеводного обмена до беременности.

В зависимости от получаемого метода лечения были сформированы следующие группы пациенток: группа 1А – 353 беременных с ГСД, получавших только диетотерапию, группа 1Б – 121 беременная с ГСД, использовавших и дието-, и инсулинотерапию.

- Объективные данные:
  - Возраст,
  - АД в каждом триместре и перед родами,
  - Вес и ИМТ в каждом триместре и перед родами.
- Срок выявления ГСД
- Срок перевода на инсулин
- Фармакологический анамнез:
  - Поливитамины,
  - Препараты прогестерона,
  - Калия йодид,
  - Препараты витамина Д,
  - Ацетилсалициловая кислота,
  - Прочие препараты.
- Лабораторные показатели 20 и 30 неделях беременности:
  - Общий анализ крови,
  - Коагулограмма,
  - Биохимический анализ крови.
- Инструментальные исследования:
  - УЗИ плода в каждом триместре и перед родами,
- Процесс родоразрешения:
  - Срок,
  - Способ,
  - Вес ребенка при рождении.
- Наличие осложнений:
  - Преэклампсия,
  - Неонатальная гипогликемия.
- Наличие сопутствующих заболеваний:

- избыточная масса тела и ожирение,
- анемический синдром,
- синдром гипотиреоза,
- хроническая артериальная гипертензия.

Во время реализации второго этапа работы для изучения морфологических изменений поджелудочной железы в зависимости от подтипа ГСД, оценки гормонов жировой ткани, как предикторов ИР, а также формирования патогенетической модели развития подтипов ГСД выполнено экспериментальное исследование на белых нелинейных крысах: 50 самках и 15 самцах, в возрасте 2-3 месяцев и с массой 160-220 г. В каждую из экспериментальных групп (1 контрольная и 2 опытные) включали не менее 12 самок в состоянии беременности по результатам изучения вагинальных мазков. Животные, утратившие репродуктивную функцию, и неспособные к оплодотворению в течение 2-х эстральных циклов (10 дней) из исследования исключались. Также из исследования исключались крысы-самцы после оплодотворения самок.

Общий дизайн экспериментального исследования для реализации второго этапа представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Общий дизайн экспериментального исследования

Этап исследования	Проводимые манипуляции	Ожидаемый результат
0 день	Получение животных	Размещение 50 самок и 15 самцов крыс в виварии, взвешивание
1-14 день	Акклиматизация животных	Оценка поведения и общего состояния крыс, исключение животных, не отвечающих критериям включения
15-28 день	Перевод крыс опытных групп с ГСД на ВЖД	Рандомный отбор 32 самок в 2 предварительные опытные группы по 16 животных и помещение их на ВЖД до конца эксперимента
	Отслеживание эстрального цикла у всех самок	Обнаружение у самок 2-х стабильных эстральных циклов
	Случка самок с самцами	Ссадка самок с самцами в соотношении 4:1 в одну клетку
	Глюкометрия на 21 и 28 день	Определение уровня гликемии в венозной крови всех крыс-самок
	Взвешивание	Определение массы крыс на 15, 21, 28 дни
28-33 дни	Подтверждение беременности	Подтверждение беременности, отсадка беременных самок в отдельную клетку

Продолжение таблицы 1

Этап исследования	Проводимые манипуляции	Ожидаемый результат
0 день гестации	Формирование экспериментальных групп	Разделение всех беременных самок на 3 группы: 2А (контрольная), 2Б (ВЖД+НА/СТЗ), 2В (ВЖД), содержащие минимум по 12 крыс-самок
	Взвешивание	Определение массы тела крыс
	Глюкометрия	Определение уровня гликемии в венозной крови всех крыс экспериментальных групп
	Воспроизведение ГСД	Крысы 2Б группы получают НА 110 мг/кг в/б + СТЗ 40 мг/кг в/б через 15 мин; крысы 2А (контрольной) и 2В (ВЖД) групп получают физраствор и цитратный буфер в эквивалентной дозе аналогичным образом
8 день гестации	Взвешивание	Определение массы тела крыс
	Тест на ИР, глюкометрия	Введение инсулина (Лизпро (Хумалог)) п/к в дозе 0,75 МЕ/кг, определение уровня гликемии в венозной крови до введения, через 15, 30, 60 и 120 мин после введения у всех крыс экспериментальных групп
14 день гестации	Глюкометрия	Определение уровня гликемии в венозной крови всех крыс экспериментальных групп
19 день гестации	Взвешивание	Определение массы тела крыс
	Тест на ИР, глюкометрия	Введение инсулина (Лизпро (Хумалог)) п/к в дозе 0,75 МЕ/кг, определение уровня гликемии в венозной крови до введения, через 15, 30, 60 и 120 мин после введения у всех крыс экспериментальных групп
	Выведение животных из эксперимента	Забор биоматериала для биохимических и гистоморфологических исследований. Проведение лабораторных исследований. Макроскопический анализ поджелудочной железы. Фиксация ткани поджелудочной железы для гистоморфологических исследований.
Примечание: ГСД – гестационный сахарный диабет, ВЖД – высокожировая диета, ИР – инсулинорезистентность, НА – никотинамид, СТЗ – стрептозотоцин		

После поступления в виварий животных размещали по клеткам, самцы и самки отдельно, проводили взвешивание. Далее в ходе 2-недельного периода акклиматизации осуществляли лабораторное наблюдение за животными, оценивали поведение и общее

состояние, при этом исключали крыс, не отвечающих критериям включения в исследование.

На 15 день эксперимента случайным образом предварительно формировали 2 опытные группы по 16 животных, у которых планировалась индукция ГСД, и переводили до конца эксперимента на высоко-жировую диету (ВЖД) с 40% содержанием жиров по калорийности. Начиная с этого момента в течении приблизительно 10 дней у всех крыс-самок отслеживался эстральный цикл по вагинальным мазкам (В.И. Беляков, Е.М. Инюшкина, 2021). При обнаружении у самок 2 стабильных эстральных циклов их ссаживали с самцами в соотношении 4:1 в одну клетку. При этом в опытных группах с ГСД самцы также получали ВЖД. Далее следовало определение уровня гликемии в венозной крови всех крыс-самок, подтверждение беременности и отсадка беременных самок в отдельную клетку. Подтверждение беременности происходило по наличию сперматозоидов в вагинальных мазках крыс (В.И. Беляков, Е.М. Инюшкина, 2021).

В день подтверждения беременности (0 день гестации) окончательно формировали экспериментальные группы, состоящие из 12 беременных крыс-самок, следующим образом:

2А группа – 15 беременных крыс, получающие однократно физраствор и цитратный буфер внутривенно в дозах эквивалентных животным 2Б группы (контрольная);

2Б группа – 12 беременных крыс на ВЖД, получающие однократно никотинамид (НА) 110 мг/кг внутривенно + стрептозотоцин (СТЗ) 40 мг/кг внутривенно через 15 мин;

2В группа – 12 беременных крыс на ВЖД, получающие однократно физраствор и цитратный буфер внутривенно в дозах эквивалентных животным 2Б группы.

Далее во 2Б группе проводили воспроизведение патологии путем внутривенного введения НА в дозе 110 мг/кг с последующим через 15 мин введением СТЗ в дозе 40 мг/кг. НА вводился в стерильном физрастворе в концентрации 22 мг/мл, что обеспечивало дозирование по объему 5 мл/кг. Раствор СТЗ готовили непосредственно перед введением в свежеприготовленном 0,1 М цитратном буфере (pH=4,5) в концентрации 8 мг/мл (доза по объему 5 мл/кг). В ходе эксперимента раствор находился в защищенном от света месте в темной посуде (Ghasemi A., Khalifi S., 2014, Gheibi S., Kashfi K., 2017). Животные 2А и 2В групп получали внутривенно стерильный физраствор и цитратный буфер в эквивалентных дозах по объему 5 мл/кг.

В ходе исследования проводилось определение уровня гликемии у животных раз в неделю до беременности (на 21 и 28 дни эксперимента), в день подтверждения беременности (0 день гестации), а также на 8, 14 и 19 дни гестации. Для этого у иммобилизированного в рестрейнере животного получали образцы крови из надреза кончика хвоста, помещали в них тест-полоску и определяли концентрацию глюкозы с

помощью глюкометра OneTouch Verio Reflect («LifeScan Europe GmbH», Швейцария) (Cruz P.L., 2021).

Кроме того, на 8 и 19 дни гестации помимо глюкометрии проводился тест на ИР. Для этого животных предварительно лишали корма на 4 ч, после чего подкожно вводился инсулин Лизпро (Хумалог) в дозе 0,75 МЕ/кг (Ю.Г. Бирулина, 2020, О.А. Кайдаш, 2020, Cruz P.L., 2021). Предварительно инсулин Лизпро (Хумалог) разводится стерильным физраствором до концентрации 0,75 МЕ/мл. Далее проводилось определение уровня гликемии в венозной крови до введения, через 15, 30, 60 и 120 мин после введения инсулина вышеописанным способом.

Также в ходе исследования проводилось определение массы тела животных раз в неделю до беременности (15, 21 и 28 дни), в день подтверждения беременности (0 день гестации), а также на 8 и 19 дни гестации.

По окончании исследования, на 19 день гестации, животных выводили из эксперимента путем дислокации шейных позвонков под общей анестезией с целью получения биоматериала для биохимических и гистоморфологических исследований. При этом осуществляли забор крови путем внутрисердечной пункции в пробирки с активатором свертывания и гелем. Далее определяли уровни адипонектина, лептина и оментина, С-реактивного белка, С-пептида, инсулина, а также интерлейкинов 1β и 6.

Кроме того, животных препарировали и проводили осмотр содержимого брюшной полости с макроскопическим анализом поджелудочной железы. Далее проводилось микроскопическое исследование и фотофиксация микропрепаратов под микроскопом методом светлого поля, после чего готовилось гистоморфологическое описание микропрепаратов поджелудочной железы, а также проводилось иммуногистохимическое исследование на парафиновых срезах с использованием первичных кроличьих поликлональных антител к коннексину 36.

В ходе реализации третьего этапа работы с целью оценки фенотипических, анамнестических и биохимические показателей подтипов ГСД, разработки диагностических критериев, определения эффективности проводимой терапии ГСД в зависимости от его подтипа, а также изучения генетических маркеров подтипов ГСД выполнено одноцентровое наблюдательное проспективное исследование, в которое включены 164 беременные женщины (медиана возраста которых составил 30,2 [27-33] года). Данный этап проводился в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 21052700088-0 от 27.05.2021г.)

Критерии включения: беременные женщины с 14 до 22 недели гестации, возраст 18 лет и старше вне зависимости от факторов риска ГСД, заполнившие добровольное письменное согласие на участие в данном исследовании, одобренное на заседании Локального независимого этического комитета ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России № 18/22 от 17.11.2022 года.

Критерии исключения: наличие сахарного диабета любого типа до беременности, наличие нарушений углеводного обмена до беременности, многоплодная беременность, любые вспомогательные репродуктивные технологии, включая экстракорпоральное оплодотворение; прием сахароснижающих препаратов или глюкокортикоидов. Участие в проспективном исследовании прекращалось по желанию пациентки, при невозможности очного наблюдения (в случае смены места жительства), прерывании беременности.

Всем участницам был выполнен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы. При обнаружении ГСД проводились расчеты индекса Matsuda: если индекс Matsuda составлял >50-го процентиля в сравнении с показателями беременных без нарушений углеводного обмена, пациентка была классифицирована как имеющая ГСД с преобладающей дисфункцией β-клеток. Если значение индекса Matsuda составляло <50-го процентиля, пациентка была отнесена к группе ГСД с преобладающей ИР. Исходя из преобладающего патогенетического механизма ГСД были сформированы группы пациенток: группа 3А – 45 беременных с ГСД и дисфункцией β-клеток, группа 3Б – 43 беременные с ГСД и ИР, группа 3В – 42 беременных без ГСД (группа контроля). Отдельно была выделена группа 3Г – 34 беременных с ГСД без верификации подтипа на момент включения в исследование.

Все пациентки прошли анкетирование по разработанной для данного исследования анкете, а также выполнено физикальное обследование для выявления факторов риска ГСД, таких как избыточная масса тела и ожирение матери, поздний возраст при рождении ребенка, ранее перенесенный ГСД, отягощенная наследственность по сахарному диабету 2 типа, этническая принадлежность, показатели АД, наличие бархатистых гиперпигментированных бляшек на коже в области шеи, подмышечных впадин или другой локализации (acanthosis nigricans), данные анамнеза жизни, наследственности, гинекологического анамнеза, истории предшествующих беременностей и родов. В течение всей беременности оценивались динамика массы тела, АД по стандартной методике.

Лабораторные исследования, помимо диагностики ГСД, включали в себя определение уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина А, аполипопротеина В, адипонектина, лептина и оментина, гликированного гемоглобина, С-реактивного белка, а также инсулина. Всем пациенткам были рассчитаны индексы инсулинорезистентности (индексы HOMA – ИР, QUICKI, Matsuda, McAuley, Belfiore, Gutt, Stumvoll, Avignon) и оценена функция β-клеток (индекс HOMA-B).

Также всем беременным проведено определение полиморфизмов C/T гена TCF7L2 (rs7903146), C/G гена MTNR1B (rs10830963) и Pro12Ala гена PPARG

(rs1801282). Данные полиморфизмы выбраны, как наиболее часто встречающиеся при ГСД (Mao Q., Guo H., 2013, Wu L., Cui L., 2016, Ding M., Chavarro J., 2018, Alharbi K.K., Al-Sulaiman A.M., 2019).

После определения фенотипических, анамнестических и биохимических показателей следующим шагом стала разработка диагностических критериев для выявления различных подтипов ГСД. С данной целью был проведен многофакторный анализ, выделены и ранжированы показатели с наибольшей предсказательной ценностью, и построена диагностическая модель с помощью бинарной логистической регрессии, позволяющая определить подтип ГСД. После создания модели, на пациентках группы 3Г была выполнена ее настройка с определением диагностических характеристик: чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностические ценности.

После выявления ГСД всем беременным назначалось лечение, которое включало либо диетотерапию, либо дието- и инсулинотерапию, эффективность которого оценивалась вплоть до родоразрешения по результатам самоконтроля глюкозы крови глюкометром.

На основании полученных диагностических критериев и изученной эффективности лечения заключительным шагом исследования являлась разработка персонализированного подхода к ведению пациенток с ГСД в зависимости от его подтипа.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Обработка результатов исследования проводилась методами параметрической и непараметрической статистики. Проверку количественных данных на подчиненность нормальному закону распределения проводили с помощью теста Шапиро–Уилка, сравнение количественных показателей – при помощи теста Краскела–Уоллиса, частот – с помощью теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму. Описательные статистики представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ - верхний квартиль. Качественные переменные описывались абсолютными (n) и относительными (%) величинами. Данные считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Для построения диагностических моделей использовали логистическую регрессию с отношением шансов (ОШ) и 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистическая модель (формула) была построена с помощью множественного регрессионного анализа, однако учитывая бинарность зависимой переменной, была подвергнута логит-преобразованию, в результате которого приняла вид:

$$g = 1/[1+\exp(z)], \quad (1)$$

где g – вероятность наступления события;
e – основание натуральных логарифмов, e = 2,72,
z – стандартное уравнение множественной регрессии.

Полученные результаты были оценены при помощи ROC (англ. Receiver Operator Characteristic – рабочая характеристика приемника) – анализа и численного показателя площади под кривой AUC (англ. Area Under Curve) по методу трапеций (Zweig M.H., Campbell G., 1993; Davis J., Goadrich M., 2006). Качество разработанной модели оценивали по экспертной шкале для значений AUC (Zweig M.H., Campbell G., 1993; Davis J., Goadrich M., 2006).

Диагностические характеристики разработанной модели (чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностические ценности, а также диагностическая эффективность) рассчитывались по общепринятым формулам (Zweig M.H., Campbell G., 1993).

Результаты 1 этапа исследования

В ходе первого этапа исследования было установлено, что клиническая характеристика пациенток, получающих различные варианты лечения ГСД, не имеет значительных различий. В частности, статистически значимых различий по таким показателям объективного обследования, как возраст, АД, прибавка веса по триместрам и вес плода непосредственно перед родами получено не было. В то же время у беременных, использовавших инсулин в качестве основного метода лечения, наблюдались более высокие уровни мочевины (p = 0,009), АСТ (p = 0,03) и АЛТ (p = 0,02) по результатам биохимического анализа крови, и более высокие значения протромбина (p = 0,02) и Д-димера (p = 0,047) по данным коагулограммы. Однако представленные уровни данных показателей находились в пределах референсных значений, что позволяет утверждать об отсутствии клинического значения полученных результатов.

Отсутствие клинически значимых результатов также наблюдалось по данным УЗИ плода. Хотя I триместре у беременных, которые получали немедикаментозное лечение, был выявлен незначительно больший вес плода (p = 0,03), при оценке динамики веса плода непосредственно до родов все значения между группами были абсолютно схожи. При изучении фармакологического анамнеза было выявлено, что беременные, которые получали инсулин в качестве основного метода лечения, более часто использовали препараты прогестерона [61 (17%) человек против 32 (26%), p = 0,02], тогда как прием остальных медикаментозных препаратов между группами был

сопоставим. Полученные данные также говорят в пользу отсутствия клинического значения полученных результатов.

Проведенный анализ наличия сопутствующих заболеваний и возникших осложнений также продемонстрировал отсутствие клинического значения полученных результатов. Сопоставимые показатели наблюдались между группами беременных как по наличию ожирения, анемического синдрома, синдрома гипотиреоза, хронической артериальной гипертензии, так и по преэклампсии и неонатальной гипогликемии.

При анализе сроков родоразрешения, было выявлено, что у беременных, использовавших инсулин в качестве основного метода лечения, родоразрешение происходило в более ранние сроки (39 недель против 40 недель, $p = 0,009$). Полученные данные могут быть связаны с особенностями протоколов ведения беременности и более строгим их соблюдением как пациентками, так и врачами-акушерами-гинекологами. Оценка способов родоразрешения также не продемонстрировала различий ни по количеству кесарева сечений, ни по числу естественных родов.

Полученные результаты, указывающие на отсутствие клинически значимых различий в характеристиках беременных, использовавших как немедикаментозное лечение, так его комбинацию с инсулинотерапией, могут быть связаны с необоснованным назначением пациенткам инсулинотерапии, поскольку в ходе исследования наблюдалось добавление инсулина в минимальных дозах при разовых эпизодах гипергликемии вследствие нарушения режима питания. Тогда как, вполне вероятно, данным пациенткам следовало продолжить немедикаментозное лечение, скорректировав выявленные в пищевом рационе ошибки. Косвенно данный факт подтверждается сроком назначения инсулинотерапии при отсутствии эффекта от немедикаментозного лечения. Согласно полученным результатам, добавление инсулина к диетотерапии более чем через 2 недели было выявлено у 59 пациенток (48,8%) с ГСД. В среднем данный срок составлял около 20 недель. Еще одно подтверждение данного предположения заключается в крайне низких дозах вводимого инсулина. Ультракороткий инсулин назначался в среднем в дозе не более 4 ЕД, а продленный – не более 6 ЕД. Вероятно, из-за необоснованного назначения инсулинотерапии, у данных пациенток могли отмечаться эпизоды гипогликемий, однако учитывая ограничения данного этапа, а именно отсутствие данных самоконтроля в медицинской документации, подтвердить данное предположение не представляется возможным. Следовательно, необходимо более четкое представление о назначении инсулинотерапии пациенткам с ГСД. Именно таким решением, может являться выявление и изучение возможных подтипов ГСД.

Несмотря на отсутствие клинически значимых различий между групп наблюдения в фенотипических и биохимических характеристиках беременных, а также в способах и сроках родоразрешений пациенток, продемонстрированные результаты не

только не исключают наличие подтипов ГСД, а наоборот указывают на их крайне важное клиническое значение. Так, в зависимости от того, какой подтип ГСД будет верифицирован у беременной, может зависеть выбор тактики ведения, метод лечения, а также своевременность его назначения, и, как результат, снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Результаты 2 этапа исследования

В ходе второго этапа исследования были сформированы экспериментальные патогенетические модели различных подтипов ГСД. Так, для испытуемых в группе 2В (модель подтипа с ИР) был характерен более низкий уровень адипонектина [245 (225; 290) нг/мл; $p<0.001$], более высокие уровни лептина [8.45 (6.1; 12) нг/мл; $p<0.001$] и С-реактивного белка [1678 (1550; 1818) нг/мл; $p<0.001$]. Следует отметить, что адипонектин, высвобождаемый адипоцитами, регулирует гомеостаз, а также углеводный и липидный обмены, оказывая влияние на развитие ИР [Castela I, Morais J, 2023], что объясняет его низкий уровень при подтипе ГСД с ИР. В то время как лептин может использоваться в роли биомаркера ГСД, поскольку повышается у пациенток с нарушениями углеводного обмена (Castela I, Morais J, 2023). Кроме того, в группе 2В (модель подтипа с ИР) был выявлен высокий уровень С-пептида [5448 (3852; 6861) пг/мл; $p<0.001$], что является характерным проявлением ИР в патогенезе нарушении углеводного обмена. При гистологическом исследовании были обнаружены признаки диапедеза эритроцитов в паренхиму органа, разрушение зимогеновых гранул ацинусов, межацинарный отек, а также признаки дистрофии в паренхиме органа. В эндокринной части отмечены признаки полнокровия и расширения стенок капилляров, дистрофия α-клеток, а также отечность и отслойка групп клеток от капсулы (Рис. 2). Также отмечалось увеличение как клеточности островков до 27750 (24562; 30875) мкм^2, так и их площади до 16362 (13743; 18284) мкм^2, что может быть связано с компенсаторной гиперплазией β-клеток в ответ на развитие ИР. Перечисленные изменения свойственны также для пациентов с ИР (Mittal R, Prasad K, 2025).

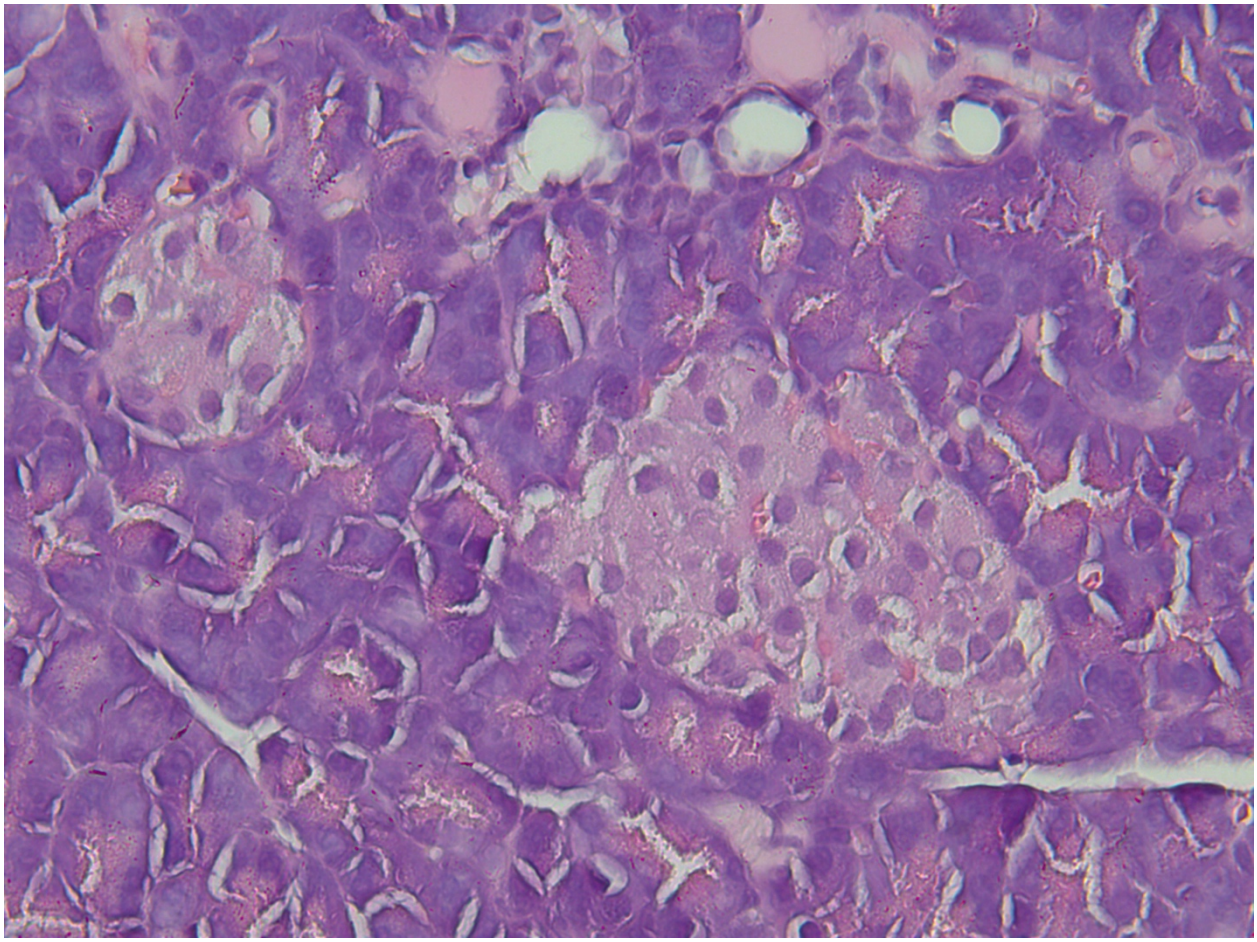


Рисунок 2 – Разрушение клеток ацинусов, выпадение зимогеновых гранул, расширение и застой островковой капиллярной системы, отек и дистрофия клеток островков у животных группы 2В (модель подтипа с инсулинорезистентностью). Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение Х400

Для исследуемых в группе 2Б (модель подтипа с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы) был выявлен более низкий уровень С-пептида [1907 (1560; 2082) пг/мл; p=0.01], что свойственно для пациентов с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы (Tang X, Yan X, 2022). В то же время остальные биохимические показатели были сопоставимы с контрольной группой, что свидетельствует о незначительных и обратимых изменениях в нарушении выработки инсулина у беременных. При гистологическом исследовании были обнаружены признаки деформации панкреатических долек и некробиотических изменений как в экзокринной части органа, так и в островках Лангерганса (Рис. 3). Эти признаки сопровождалось гистологическими изменениями, наблюдаемыми у группы 2В (модель подтипа с ИР).

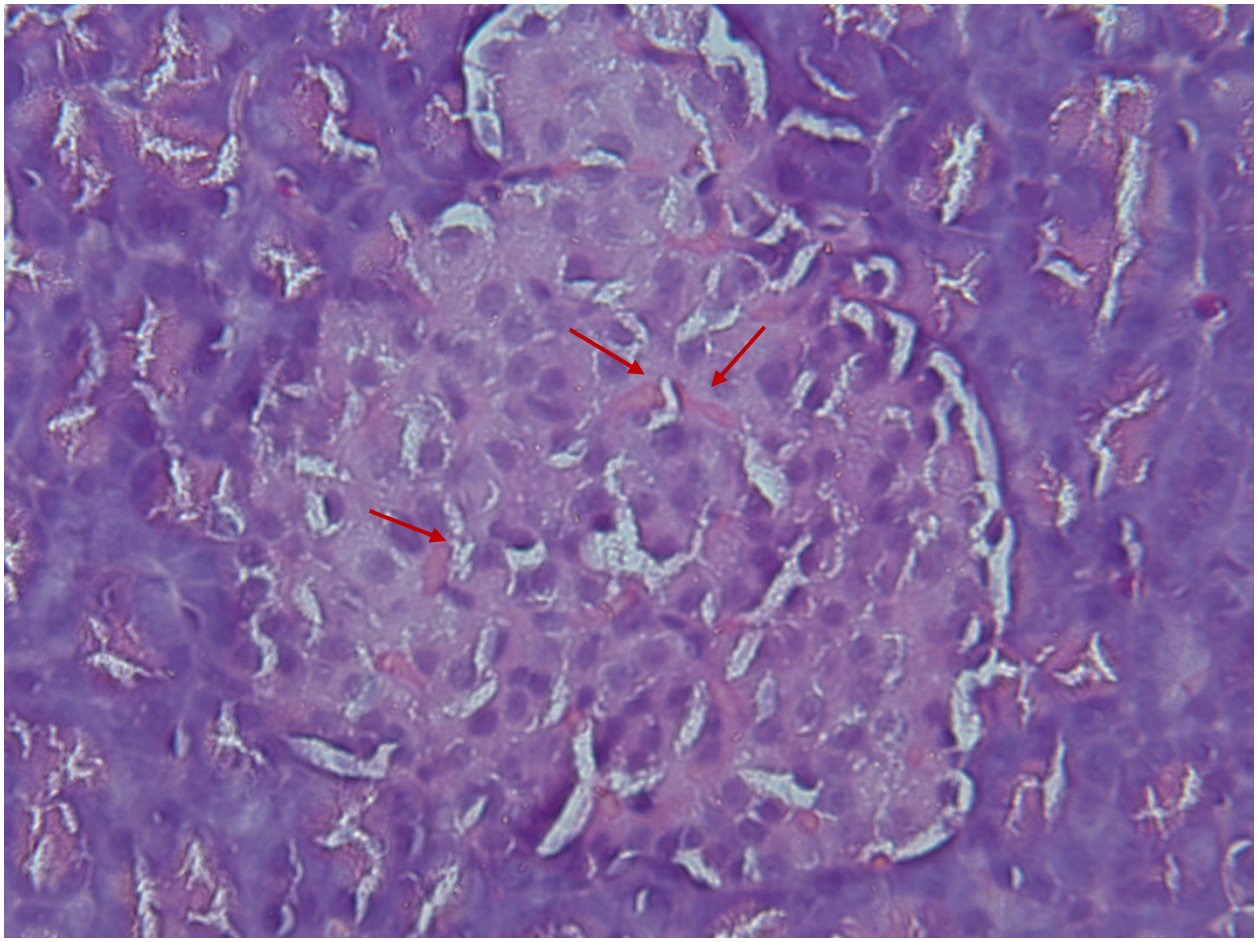


Рисунок 3 – Патологические изменения ткани поджелудочной железы животных группы 2Б (модель подтипа с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы): разрушение зимогеновых гранул, отслоение и отек островковых клеток от капсулы, деградация клеток ацинусов и клеток островков. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение Х400

Также отмечалось резкое снижение клеточности островков до 3375 (2750; 6000) мкм^2 и уменьшение их площади до 3673 (2679; 4844) мкм^2, что связано с токсическим действием СТЗ, который избирательно повреждает β-клетки, нарушая их способность к пролиферации и снижению секреции инсулина (Mittal R, Prasad K, 2025). Перечисленные изменения свойственны для пациентов с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы. Сравнительная характеристика разработанных экспериментальных моделей подтипов ГСД у беременных крыс представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика разработанных экспериментальных моделей подтипов гестационного сахарного диабета у беременных крыс

Модель ГСД	Гормоны жировой ткани	Гистологические изменения
Подтип с ИР	↓ Адипонектин ↑ Лептин	↑ клеточности островков Лангерганса ↑ площади островков Лангерганса

Продолжение таблицы 2

Модель ГСД	Гормоны жировой ткани	Гистологические изменения
Подтип с ИР	↑ С-реактивный белок ↑ С-пептид	признаки полнокровия и расширения стенок капилляров дистрофия α-клеток отечность и отслойка групп клеток от капсулы ↓↓ коннексина 36
Подтип с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы	↓ С-пептид	↓ клеточности островков Лангерганса ↓ площади островков Лангерганса признаки деформации панкреатических долек и некробиотических изменений ↓ коннексина 36
Примечание: ГСД – гестационный сахарный диабет, ИР – инсулинорезистентность		

Кроме того, при проведении морфометрического исследования были рассчитаны показатели удельной плотности и средней площади иммунных комплексов в поле зрения микроскопа при увеличении 400 крат на единице площади микропрепарата равной 0,064 мм2. В результаты было выявлено статистически значимое ($p<0,05$) снижение удельной плотности иммунных комплексов в группе 2Б (модель подтипа с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы) на 42% по сравнению с показателями животных группы 2В (модель подтипа с ИР), а также тенденциозное уменьшение ($p>0,05$) на 22% средней площади иммунных комплексов. Результаты морфометрических исследований показали статистически значимое снижение как удельной плотности иммунных комплексов, так и их средней площади в группах 2В (модель подтипа с ИР) и 2Б (модель подтипа с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы) ($p<0,05$), что соответствует уменьшению уровня экспрессии белка коннексина 36 в микропрепаратах животных соответствующих моделей ГСД.

Таким образом, при сравнении уровня экспрессии коннексина 36 в двух моделях было показано статистически значимое снижение удельной плотности иммунных комплексов в модели подтипа с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы на 42% по сравнению с удельной плотностью иммунных комплексов в модели подтипа с преобладающей ИР. Также было выявлено тенденциозное уменьшение средней площади иммунных комплексов на 22% в подтипе с дисфункцией β-клеток по сравнению с подтипом с преобладанием ИР. Полученные результаты могут свидетельствовать о более выраженном патофизиологическом нарушении

электротонической сообщаемости при моделировании подтипа ГСД с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы у крыс.

Результаты 3 этапа исследования

В ходе третьего этапа исследования было установлено, что некоторые полиморфные маркеры оказались связаны с пониженным риском наличия различных подтипов ГСД. Так, генотип T/T полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 ассоциирован с низким риском и ГСД с преобладающей ИР (РР = 0.13, 95% ДИ: [0.009; 1.91], p = 0.01), и с дисфункцией β-клеток (РР = 0.13, 95% ДИ: [0.009; 1.87], p = 0.010). При этом генотип C/C полиморфных маркеров rs10830963 гена MTNR1B был связан с пониженным риском только подтипа ГСД с дисфункцией β-клеток (РР = 0.65, 95% ДИ: [0.42; 1.01], p = 0.047). С другой стороны, нами обнаружены полиморфные маркеры, которые наоборот были связаны с повышенным риском наличия ГСД с преобладающей ИР. Им оказался генотип T/C полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 (РР = 1.56, 95% ДИ: [1.02; 2.39], p = 0.047). Таким образом, его дальнейшее изучение может внести вклад в профилактику нарушений углеводного обмена во время беременности.

Также в ходе третьего этапа было продемонстрировано, что не все общеизвестные факторы риска свойственны для различных подтипов ГСД. Так, для беременных с ГСД и ИР характерен более старший возраст при наступлении беременности [32 (29; 35), p=0,009], большая масса тела [84 (76; 91) кг, p <0.001] и ИМТ [28.3 (24.1; 31.6) кг/м2, p<0.001]. С другой стороны, для пациенток с ГСД и дисфункцией β-клеток характерен более молодой возраст [29 (27; 31), p= 0.02], меньшая масса тела [59.8 (55.9; 76.4) кг, p <0.001] и ИМТ [21.9 (20.7; 26.6) кг/м2, p<0.001]. Указанные изменения еще раз подчеркивают ведущую роль массы тела и ее избытка в формировании ИР.

В то же время среди факторов риска, которые мы изучали дополнительно, для беременных с ГСД и дисфункцией β-клеток был характерен такой фактор риска, как более частое применение фолиевой кислоты [25 (56%), p=0.048]. Среди беременных с ГСД и ИР выявлены следующие факторы риска: признаки acanthosis nigricans [6 (14%), p=0.03], вес первого ребенка при рождении [3500 (3100; 3900) кг, p = 0.047], более редкий прием фолиевой кислоты [7 (16%), p <0.001], низкая физическая активность до наступления беременности [29 (63%), p=0.001].

Следует отметить, что среди факторов риска, которые мы изучали дополнительно, один встречался при обоих подтипах ГСД. К ним относились отсутствие прегравидарной подготовки как среди беременных с ГСД и дисфункцией β-клеток беременных [24 (53%), p=0.03], так и среди пациенток с ГСД и ИР [29 (67%), p=0.03].

Также полученные данные продемонстрировали, что питание беременных пациенток ГСД значительно различалось во всех подгрупп. Так, большее количество беременных с ГСД и ИР ежедневно употребляют более 2 порций фруктов и ягод [29 (67%) против 22 (52%), p=0,03], более 2 порций овощей [32 (74%) против 21 (50%), p=0,02], а также больше мяса, птицы и яиц [33 (77%) против 26 (62%), p=0,007] относительно здоровых беременных. В то же время для беременных с ГСД и дисфункцией β-клеток характерен прием более 2 порций овощей [27 (60%) против 21 (50%), p=0,02;] и меньший прием мяса, птицы и яиц [12 (27%) против 26 (62%), p=0,001;] относительно здоровых беременных.

При сравнении особенностей питания между беременными с ГСД, обращает на себя внимание что пациентки с ГСД и ИР ежедневно употребляют больше мяса, птицы и яиц [33 (77%) против 12 (27%), p=0,001], кондитерских изделий [14 (33%) против 4 (9%), p=0,04] и меньше цельнозерновых продуктов [6 (14%) чел против 12 (27%) чел, p=0,04] относительно беременных с ГСД и дисфункцией β-клеток, что также свидетельствует о преобладании ИР и способствует ее прогрессированию.

Если говорить об изменении питания после наступления беременности, то можно отметить значительное снижение приема мяса, птицы и яиц у беременных с ГСД и дисфункцией β-клеток относительно пациенток с ГСД и ИР [22 (49%) против 5 (12%), p = 0,001] и здоровых беременных [22 (49%) против 8 (19%), p = 0,003]. Но наиболее важным является уменьшение употребления кондитерских изделий у беременных с ГСД и дисфункцией β-клеток относительно пациенток с ГСД и ИР [20 (44%) против 6 (14%), p=0,1], что также не может не сказываться на прогрессирование ИР.

Также в ходе третьего этапа было продемонстрировано, что различные подтипы ГСД имеют свои фенотипические и биохимические особенности. В частности, подтип ГСД с преобладающей дисфункцией β-клеток сопровождается более молодым возрастом [29 (27; 31), p= 0.02], меньшей массой тела [59.8 (55.9; 76.4) кг, p <0.001] и ИМТ [21.9 (20.7; 26.6) кг/м2, p<0.001]. Более того, для таких пациенток характерен более низкий уровень глюкозы крови через 60 минут [8.3 (6.7; 9.3) ммоль/л, p=0.02] и 120 минут [6.2 (5.5; 7.6) ммоль/л, p <0.001] после углеводной нагрузки по отношению к беременным с преобладающей ИР. Также данный подтип характеризуется сниженным уровнем инсулина как натощак [4.9 (3.9; 5.4) мМЕ/л, p <0.001], так и через 1 час [34.7 (21.6; 49.9), p <0.001] и 2 часа [28.4 (21.3; 35.1), p <0.001] после проведения ПГТТ с 75 г глюкозы относительно подтипа с преобладающей ИР и женщин без нарушений углеводного обмена. Учитывая результаты оценки углеводного обмена, также было определено, что для подтипа ГСД с преобладающей дисфункцией β-клеток характерны более высокие индексы ИР, такие как QUICKI [0.38 (0.37; 0.39), p <0.001], Matsuda [8.84 (7.92; 10.50), p <0.001], McAuley [6.81 (6.25; 7.53), p <0.001], Avignon [469 (358; 650), p <0.001] как по отношению к беременными с преобладающей ИР, так и женщинам без

ГСД. Кроме того, данный подтип сопровождается более высокими индексами ИР относительно только подтипа с преобладающей ИР, включая Belfiore [0.014 (0.010; 0.017), p <0.001], Gutt [3.85 (3.48; 4.45), p <0.001] и Stumvoll [0.12 (0.11; 0.12), p <0.001]. Важно отметить, что повышенные значения данных показателей указывают на более низкий уровень ИР у данных пациентов (Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р., 2009). С другой стороны, для подтипа с преобладающей дисфункцией β-клеток характерны более низкие значения индекса HOMA-ИР [1.13 (0.85; 1.34), p <0.001] и HOMA-B [15.3 (11.1; 18.0), p <0.001] по сравнению с беременными с преобладающей ИР, так и женщинами без нарушений углеводного обмена. Также подтип ГСД с преобладающей дисфункцией β-клеток сопровождается более высоким уровнем адипонектина [14.8 (8.1; 26.5) нг/мл, p<0.001] и низким уровнем лептина [30.6 (22.3; 53.8) нг/мл, p<0.001] по сравнению с пациентками с преобладающей ИР. По результатам липидограммы для подтипа ГСД с преобладающей ИР характерен более низкий уровень триглицеридов [2.55 (1.7; 3.0) ммоль/л, p=0.01] относительно беременных с преобладающей ИР, а также повышенным значением аполипопротеина А [220 (210; 250) мг/дл, p<0.001] по сравнению с пациентками без нарушений углеводного обмена.

Тогда как подтип ГСД с преобладающей ИР характеризуется более старшим возрастом при наступлении беременности [32 (29; 35), p=0,009], большей массой тела [84 (76; 91) кг, p <0.001] и ИМТ [28.3 (24.1; 31.6) кг/м2, p<0.001]. Кроме того, для данного подтипа характерны более высокие значения глюкозы крови через 60 минут [9.5 (7.7; 10.3) ммоль/л, p=0.02] и 120 минут [8.5 (6.3; 8.8) ммоль/л, p <0.001] после проведения ПГТТ с 75 г глюкозы, а также повышенные уровни инсулина как натощак [9.8 (6.5; 19.8) мМЕ/л, p <0.001], так и через 1 час [69.3 (54.9; 106.0), p <0.001] и 2 часа [69.0 (36.6; 83.7), p <0.001] после углеводной нагрузки по отношению к подтипу с преобладающей дисфункцией β-клеток. Соответственно вышеуказанным данным для подтипа ГСД с преобладающей ИР характерны более низкие значения индексов ИР, таких как QUICKI [0.34 (0.31; 0.35), p <0.001], Matsuda [4.01 (2.82; 5.14), p <0.001], McAuley [5.08 (4.65; 5.97), p <0.001], Belfiore [0.0055 (0.0037; 0.0082), p <0.001], Gutt [2.68 (2.21; 3.46), p <0.001], Stumvoll [0.10 (0.10; 0.11), p <0.001] и Avignon [169 (89.8; 239), p <0.001] как по отношению к беременными с преобладающей ИР, так и женщинам без ГСД. Согласно современным данным, сниженные значения данных показателей демонстрируют высокую степень выраженности ИР (Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р., 2009). В то же время для подтипа с преобладающей ИР характерны более высокие значения индекса HOMA-ИР [2.33 (1.76; 4.23), p <0.001] и HOMA-B [36.9 (19.4; 57.0), p <0.001] по сравнению как с беременными с преобладающей дисфункцией β-клеток, так и женщинами без нарушений углеводного обмена. Кроме того, среди показателей липидного обмена подтип ГСД с

преобладающей ИР характеризуется более высоким уровнем триглицеридов [3.2 (2.4; 3.4) ммоль/л, p=0.01] по сравнению с пациентками с преобладающей дисфункцией β-клеток и женщинами без ГСД, а также повышенным значением аполипопротеина А [255 (215; 265) мг/дл, p<0.001] относительно только пациенток без нарушений углеводного обмена. И наконец для подтипа ГСД с преобладающей ИР характерен более низкий уровень адипонектина [8.16 (7.23; 12.0) нг/мл, p<0.001] и высокий уровень лептина [42.5 (38.1; 52.5) нг/мл, p<0.001] по сравнению с пациентками с преобладающей дисфункцией β-клеток и женщинами без ГСД. Сравнительная характеристика фенотипических и биохимических показателей подтипов ГСД представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика фенотипических и биохимических показателей подтипов гестационного сахарного диабета

Подтип	Показатель	Значения
Подтип ГСД с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы	более молодой возраст	29 (27; 31), p= 0.02
	меньшая масса тела	59.8 (55.9; 76.4) кг, p <0.001
	меньший ИМТ	21.9 (20.7; 26.6) кг/м2, p<0.001
	более ↓ глюкоза через 60 минут	8.3 (6.7; 9.3) ммоль/л, p=0.02
	более ↓ глюкоза через 120 минут	6.2 (5.5; 7.6) ммоль/л, p<0.001
	↓ инсулин натощак	4.9 (3.9; 5.4) мМЕ/л, p <0.001
	↓ инсулин через 1 час	34.7 (21.6; 49.9), p <0.001
	↓ инсулин через 2 часа	28.4 (21.3; 35.1), p <0.001
	↑ QUICKI	0.38 (0.37; 0.39), p <0.001
	↑ Matsuda	8.84 (7.92; 10.50), p <0.001
	↑ McAuley	6.81 (6.25; 7.53), p <0.001
	↑ Avignon	469 (358; 650), p <0.001
	↑ Belfiore	0.014 (0.010; 0.017), p <0.001
	↑ Gutt	3.85 (3.48; 4.45), p <0.001
	↑ Stumvoll	0.12 (0.11; 0.12), p <0.001
	↓ HOMA-ИР	1.13 (0.85; 1.34), p <0.001
	↓ HOMA-B	15.3 (11.1; 18.0), p <0.001
	↑ адипонектин	14.8 (8.1; 26.5) нг/мл, p<0.001

Продолжение таблицы 3

Подтип	Показатель	Значения
Подтип ГСД с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы	↓ лептин	30.6 (22.3; 53.8) нг/мл, p<0.001
	↓ триглицериды	2.55 (1.7; 3.0) ммоль/л, p=0.01
	↑ аполипопротеина А	220 (210; 250) мг/дл, p<0.001
Подтип ГСД с ИР	старший возраст	32 (29; 35), p=0,009
	большей масса тела	84 (76; 91) кг, p <0.001
	больший ИМТ	28.3 (24.1; 31.6) кг/м2, p<0.001
	более ↑ глюкоза через 60 минут	9.5 (7.7; 10.3) ммоль/л, p=0.02
	более ↑ глюкоза через 120 минут	8.5 (6.3; 8.8) ммоль/л, p <0.001
	↑ инсулин натощак	9.8 (6.5; 19.8) мМЕ/л, p <0.001
	↑ инсулин через 1 час	69.3 (54.9; 106.0), p <0.001
	↑ инсулин через 2 часа	69.0 (36.6; 83.7), p <0.001
	↓ QUICKI	0.34 (0.31; 0.35), p <0.001
	↓ Matsuda	4.01 (2.82; 5.14), p <0.001
	↓ McAuley	5.08 (4.65; 5.97), p <0.001
	↓ Avignon	169 (89.8; 239), p <0.001
	↓ Belfiore	0.0055 (0.0037; 0.0082), p <0.001
	↓ Gutt	2.68 (2.21; 3.46), p <0.001
	↓ Stumvoll	0.10 (0.10; 0.11), p <0.001
	↑ HOMA-ИР	2.33 (1.76; 4.23), p <0.001
	↑ HOMA-B	36.9 (19.4; 57.0), p <0.001
	↓ адипонектин	8.16 (7.23; 12.0) нг/мл, p<0.001
	↑ лептин	42.5 (38.1; 52.5) нг/мл, p<0.001
	↑ триглицериды	3.2 (2.4; 3.4) ммоль/л, p=0.01
	↑ аполипопротеина А	255 (215; 265) мг/дл, p<0.001

Примечание: ГСД – гестационный сахарный диабет, ИР – инсулинорезистентность, ИМТ – индекс массы тела

Представленные данные могут свидетельствовать о гетерогенности ГСД и подтверждать результаты предыдущих исследований по выявлению различных подтипов. Более того, такие различия в фенотипических и биохимических характеристиках возможно использовать для разработки диагностических критериев подтипов ГСД.

Далее с целью разработки диагностических критериев для выявления различных подтипов ГСД был проведен многофакторный анализ полученных на предыдущих этапах результатов и построены диагностические модели с помощью бинарной логистической регрессии. Выделены значимые коэффициенты регрессии, при этом для значимых регрессоров оценены ОШ и 95% доверительный интервал для него.

Качество прогноза и выбор лучших моделей оценены при помощи ROC-анализа. Для каждой модели строилась ROC-кривая и выбирался пороговый уровень, соответствующий лучшему сочетанию чувствительности и специфичности. Затем модели сравнивались по уровню AUC, а также чувствительности и специфичности для выбранного порогового уровня. Дополнительно анализировалась матрица ошибок классификации с определением числа ложно положительных, ложно отрицательных, истинно положительных и истинно отрицательных случаев. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Метод бинарной логистической регрессии, используя переменные, рассчитал коэффициенты прогнозирования таким образом, чтобы дать максимальную предсказательную ценность для каждого параметра при минимальной ошибке (Таблица 4).

Таблица 4 – Значения коэффициентов логистической регрессии

Показатель	Коэффициент логистической регрессии	Отношение шансов [95% ДИ]	Уровень статистической значимости p	Обозначение
Глюкоза 0 мин	5.65	283.13 [10.32; 98094.01]	0.012	K_1
Глюкоза 120 мин	3.17	23.8 [4.57; 385.84]	0.004	K_2
С-реактивный белок	0.47	1.6 [1.18; 2.57]	0.015	K_3
Вес	0.29	1.33 [1.12; 1.78]	0.013	K_4

В результате чего, было получено уравнение множественной регрессии между показателями, используемыми в разработанной модели, которое приняло следующий вид:

$$g = 1 / (1 + \exp(z)), \quad (2)$$

где g – коэффициент диагностики подтипов ГСД;
e – основание натуральных логарифмов, e = 2,72;
z – коэффициент регрессии:

$$z = 5.65* К1 + 3.17* К2 + 0.47* К3 + 0.29* К4 – 83.93, \quad (3)$$

где К1 – глюкоза плазмы натощак, ммоль/л;
К2 – глюкоза плазмы через 2 часа после ПГТТ, ммоль/л;
К3 – уровень С-реактивного белка;
К4 – вес пациентки, кг;

Далее была проведена настройка модели для получения порогового значения на контрольной группе, не участвующей в ее разработке, рассчитана предсказательная значимость, а также показатель AUC. Для этой цели была сформирована группа 3Г, в которую вошли 34 пациентки с ГСД без верификации подтипа на момент включения в исследование.

Также необходимым этапом явилось определение по данным ROC-кривой оптимального баланса чувствительности и специфичности для модели. Минимальная сумма ложноотрицательных результатов, была достигнута в точке 0,625, которая и явилась порогом отсечения для исследуемой совокупности и критерием интерпретации данных.

Далее, всем беременным с ГСД без верификации подтипа на момент включения в исследование (группа 3Г), согласно разработанной диагностической математической модели, определена вероятность наличия подтипа ГСД с учетом полученного порога отсечения. Так, у 20 пациенток (58,8 %) был определен коэффициент диагностики подтипов ГСД $g \geq 0,625$, что свидетельствовало о наличии подтипа ГСД с преобладающей ИР. В то время как у 14 больных (41,2 %) коэффициент диагностики подтипов ГСД g составил менее 0,625, что говорит о присутствии подтипа ГСД с преобладающей дисфункцией β-клеток. Далее всем беременным было выполнено типирование по индексу Matsuda и оказалось, что у 18 пациенток (90 %) с ГСД и преобладающей ИР данный подтип был подтвержден. В то же время, среди беременных с преобладающей дисфункцией β-клеток после типирования по индексу Matsuda данный подтип был верифицирован у 13 пациенток (92,8 %).

Таким образом, при выполнении условия $g \geq 0,625$ диагностируют наличие подтипа ГСД с преобладающей ИР, значение $g < 0,625$ свидетельствует о наличии подтипа ГСД с преобладающей дисфункцией β-клеток.

На основании полученных данных была рассчитана чувствительность прогностической модели диагностики подтипа ГСД, которая составила 90 %, и специфичность – 92,8 %, а оптимальный баланс был достигнут при пороговом уровне 62,5%, что обеспечивает точность до 95,45% и удовлетворяет требованиям, предъявляемым к скрининговым моделям.

Далее была проведена оценка эффективности лечения по данным дневника самоконтроля беременной с ГСД (Андреева Е.Н., Арбатская Н.Ю., 2024). Следует отметить, что за весь период наблюдения вплоть до разрешения в зависимости от подобранного метода лечения у всех беременных в течение 2 недель после назначения диетотерапии или инсулинотерапии были достигнуты целевые значения уровня глюкозы крови по данным дневника самоконтроля, что свидетельствует о корректности их применения у данных пациенток. После проведенного анализа оказалось, что в группе ГСД с дисфункцией β-клеток 29 пациенток (64,4%) получали только немедикаментозную терапию, в то время как 16 беременных (35,6%) использовали диетотерапию совместно с введением инсулина. В то время как в группе ГСД с преобладающей ИР всего 16 пациенток (37,2%) получали только немедикаментозную терапию, тогда как 27 беременных (62,8%) использовали диетотерапию совместно с инсулинотерапией. Таким образом, пациентки с ГСД и дисфункцией β-клеток статистически значимо реже получали инсулинотерапию по сравнению с беременными в группе ГСД и ИР [16 (35,6%) человек против 27 (62,8%), p=0,04] (Рис. 4).

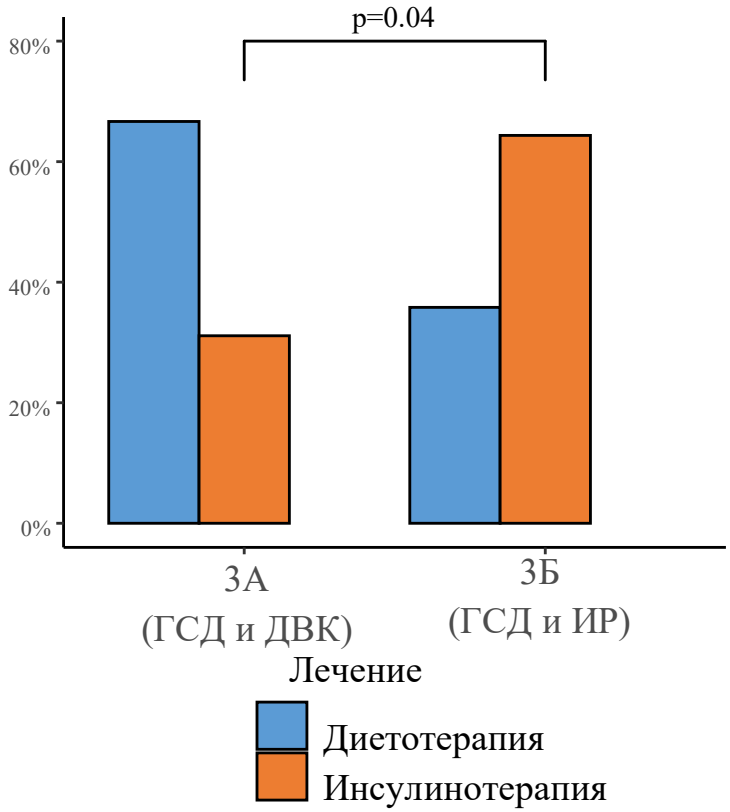


Рисунок 4 – Гистограмма сравнения методов лечения пациенток с различными подтипами гестационного сахарного диабета

Примечание: ГСД – гестационный сахарный диабет, ДВК – дисфункция β-клеток, ИР – инсулинорезистентность

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что диетотерапия наиболее эффективна для пациенток с ГСД и дисфункцией β-клеток, поскольку у 64,4% беременных в течение 2 недель после назначения только немедикаментозной терапии удавалось достигнуть целевых значений глюкозы крови по данным дневника самоконтроля. Данная ситуация может быть связана с механизмом дисфункции β-клеток во время беременности, который заключается в снижении количества инсулина при данном подтипе относительно его концентрации до беременности. Однако при ограничении количества углеводов в рационе до 175 г или не менее 40% от расчетной суточной калорийности питания, согласно клиническим рекомендациям, даже данное количество инсулина является достаточным для достижения целевых значений, в связи с чем диетотерапия может и должна рассматриваться в качестве первого этапа терапии подтипа ГСД и дисфункцией β-клеток (Андреева Е.Н., Арбатская Н.Ю., 2024, Дедов И.И., Шестакова М.В., 2023).

С другой стороны, полученные результаты говорят о том, что комбинация немедикаментозного лечения и инсулинотерапии является наиболее приемлемым методом лечения беременных с ГСД и преобладающей ИР, позволившим 62,8% пациенткам добиться целевых значений глюкозы крови по данным дневника самоконтроля в течение 2 недель после добавление инсулинотерапии к диетотерапии. Эффективность данного метода при подтипе ГСД и преобладающей ИР вероятно связана с выраженностью ИР, которую не удается преодолеть без введения дополнительного количества экзогенного инсулина в добавление к уже имеющейся концентрации своего эндогенного инсулина в крови. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, вторым этапом лечения спустя 1-2 недели при неэффективности диетотерапии является добавление инсулинотерапии (Андреева Е.Н., Арбатская Н.Ю., 2024, Дедов И.И., Шестакова М.В., 2023). Однако учитывая полученные результаты комбинация немедикаментозного лечения и инсулинотерапии может быть рассмотрена на первом же этапе лечения для беременных с ГСД и преобладающей ИР, не дожидаясь эффекта от диетотерапии в течение 2 недель согласно клиническим рекомендациям (Андреева Е.Н., Арбатская Н.Ю., 2024, Дедов И.И., Шестакова М.В., 2023).

Полученные результаты легли в основу предложенного персонализированного подхода к ведению пациенток с ГСД в зависимости от его подтипа. После верификации подтипа ГСД на основании разработанной математической модели пациенткам с подтипом ГСД с преобладающей дисфункцией β-клеток назначается диетотерапия с обязательным обучением принципам питания и ведением пищевого дневника самоконтроля беременной с ГСД. Контроль за эффективностью следует проводить 1 раз

в неделю в течение первого месяца для оценки эффективности лечения и мотивации беременной для предупреждения назначения инсулинотерапии. В случае наличия 2 и более эпизодов гипергликемии в течение 1 месяца, беременной может быть рассмотрено добавление препаратов инсулина.

Пациентке с подтипом ГСД с преобладающей ИР также назначается диетотерапия с обязательным обучением принципам питания и ведением пищевого дневника самоконтроля беременной с ГСД, после анализа которого в срок до 1 недели беременной добавляется инсулинотерапия. Схема инсулинотерапии подбирается в зависимости от показателей глюкозы по данным самоконтроля. При превышении допустимого уровня гликемии через 1 час после начала приема пищи назначается болюсный инсулин. В случае повышения уровня глюкозы натощак проводится инициации терапии базальным инсулином. При гипергликемии и натощак, и через 1 час после приема пищи назначается базис-болюсная инсулинотерапия (Андреева Е.Н., Арбатская Н.Ю., 2024).

Предложенный алгоритм не противоречит используемой на сегодняшний день тактике ведения беременных с ГСД, а может быть использован как дополнение в лечении для минимизации рисков для матери и плода, ассоциированных с гипергликемией, в реальной клинической практике (Рис. 5).

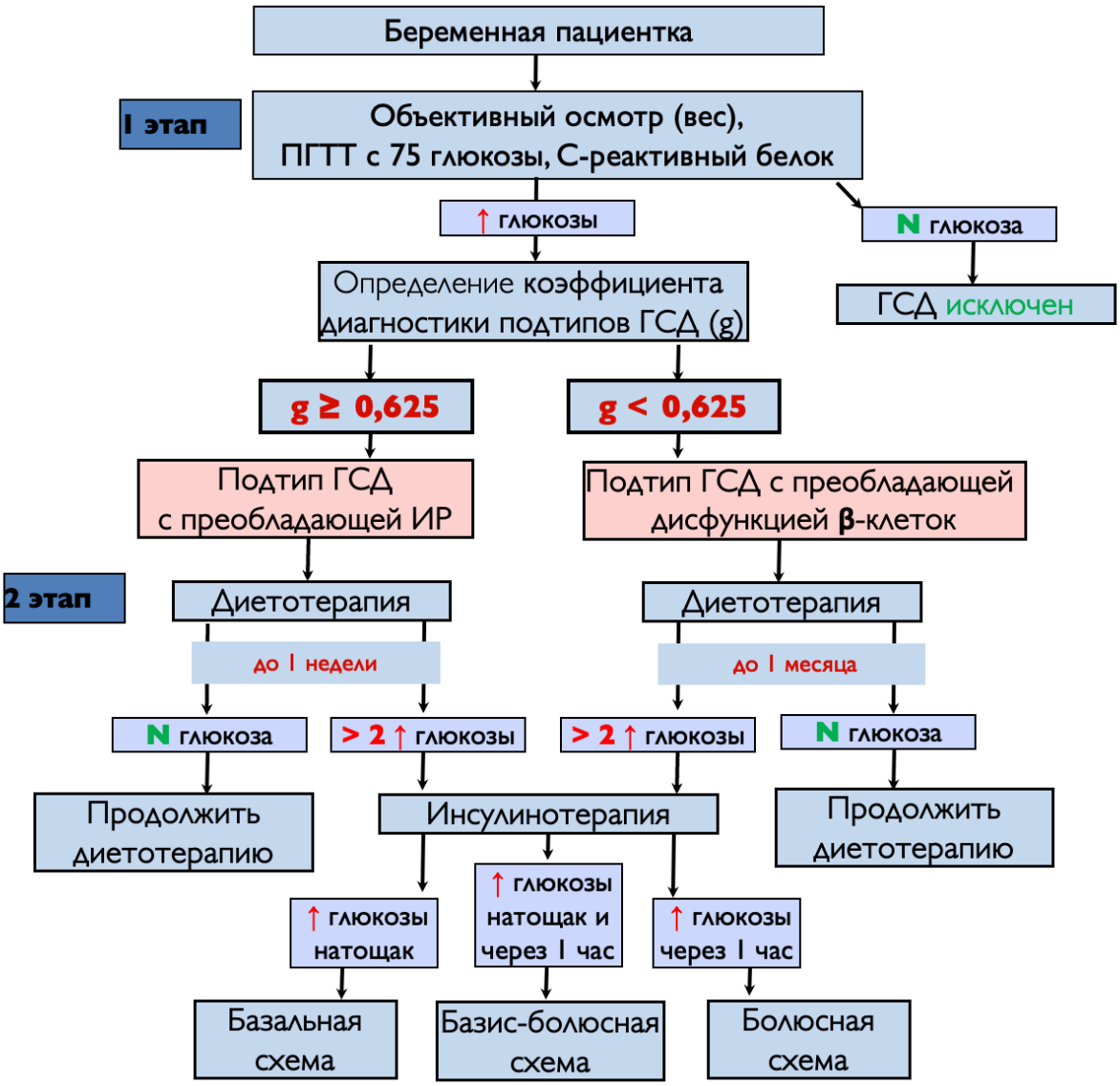


Рисунок 5 – Алгоритм персонализированного подхода к ведению гестационного сахарного диабета в зависимости от его подтипа

Примечание: ГСД – гестационный сахарный диабет, ИР – инсулинорезистентность ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе исследования была продемонстрирована гетерогенность гестационного сахарного диабета, а также особенности диагностики и лечения пациенток в зависимости от его подтипа. По данным экспериментального исследования на беременных крысах было установлено, что модель подтипа с преобладающей инсулинорезистентностью характеризуется более низким уровнем адипонектина, более высокими уровнями лептина, С-реактивного белка и С-пептида в сочетании с гистологическими изменениями, включающими характерные признаки гиперплазии β-клеток, возникшней в качестве ответа на развитие инсулинорезистентности. С другой стороны, полученные результаты продемонстрировали, что модель подтипа с

дисфункцией β-клеток сопровождается более низким уровнем С-пептида в комбинации с гистологическими изменениями, которые включают признаки, свойственные для дистрофии ткани поджелудочной железы. Полученные результаты, согласно современным литературным данным, считаются характерными в механизмах развития как инсулинорезистентности, так и дисфункции β-клеток поджелудочной железы у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

При изучении этиологических факторов гестационного сахарного диабета было продемонстрировано, что с повышенным риском наличия гестационного сахарного диабета с преобладающей инсулинорезистентностью ассоциирован генотип T/C полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2, что может говорить о потенциальных перспективах данного генотипа в вопросах диагностики и предупреждения нарушений углеводного обмена во время гестации.

Безусловно важным вопросом является определение диагностических критериев гестационного сахарного диабета. В ходе исследования были продемонстированы различия в клинических характеристиках подтипов гестационного сахарного диабета, как фенотипических данных, так и в показателях углеводного и липидного обменов, а также в значениях гормонов жировой ткани, что также гетерогенность гестационного сахарного диабета. Полученные были использованы для разработки диагностических критериев изучаемых подтипов. Так, на основе анализа с помощью бинарной логистической регрессии были построены диагностические модели. Согласно полученным результатам, такие показатели, как глюкоза плазмы натощак и через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста, уровень С-реактивного белка, а также вес пациентки могут быть применены для верификации наличия определенного подтипа гестационного сахарного диабета. На основании полученных данных был разработан скрининговый метод диагностики различных подтипов гестационного сахарного диабета, с высокими показателями эффективности, хорошего качества, обладающей высокой прогностической ценностью (95,45%), удовлетворяющий требованиям, предъявляемым к скрининговым моделям.

Однако наиболее важным практическим вопросом видится оценка эффективности проводимого лечения гестационного сахарного диабета в зависимости от подтипа. Согласно полученным результатам, диетотерапия оказалась наиболее эффективна у 64,4% беременных с гестационным сахарным диабетеом и дисфункцией β-клеток. Данная ситуация может быть обусловлена тем, что даже данное количество инсулина при ограничении потребления углеводов является достаточным для достижения целевых значений. С другой стороны, комбинация немедикаментозного лечения и инсулинотерапии является наиболее приемлемым методом лечения у 62,8% пациенток с гестационным сахарным диабетом и преобладающей инсулинорезистентностью, что вероятно связано с выраженностью инсулинорезистентности, которую не удается

преодолеть без введения дополнительного количества экзогенного инсулина в добавление к уже имеющейся концентрации своего эндогенного инсулина в крови. Полученные результаты легли в основу предложенного персонализированного подхода к ведению пациенток с гестационным сахарным диабетом в зависимости от его подтипа, который может быть использован как дополнение в диагностике и лечении для минимизации рисков для матери и плода, ассоциированных с гипергликемией, в реальной клинической практике.

Таким образом, успешная реализация поставленных задач позволила получить новые научные факты о механизмах возникновения подтипов гестационного сахарного диабета, определить их диагностические критерии, разработать персонализированный алгоритм ведения пациенток с гестационным сахарным диабетом в течение всей беременности и обосновать предложенные практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. Несмотря на доказанные и эффективные методы лечения гестационного сахарного диабета в реальной клинической практике наблюдается отсутствие улучшений прогнозов и исходов беременности, которые вызваны некорректным назначением инсулинотерапии пациенткам с гестационным сахарным диабетом без соблюдения схем и правильного подбора доз инсулина.
2. Подтип гестационного сахарного диабета с преобладающей дисфункцией β-клеток сопровождается признаками деформации панкреатических долек и некробиотических изменений как в экзокринной части поджелудочной железы, так и в островках Лангерганса с резким снижением клеточности островков до 3375 мкм2 и уменьшением их площади до 3673 мкм2, а также незначительным снижением уровня коннексина 36 по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования на экспериментальной модели у беременных крыс.
3. Для подтипа гестационного сахарного диабета с выраженной инсулинорезистентностью по данным гистологического и иммуногистохимического исследования характерны признаки полнокровия и расширения стенок капилляров, дистрофии α-клеток, отечности и отслойки групп клеток от капсулы с увеличением клеточности островков до 27750 мкм2 и площади до 16362 мкм2, а также значительным снижением уровня коннексина 36 на экспериментальной модели у беременных крыс.
4. Наличие генотипа T/T полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и генотип C/C полиморфных маркеров rs10830963 гена MTNR1B у беременных пациенток ассоциирован с низким риском гестационного сахарного диабета с дисфункцией β-клеток, в то время как генотип T/C полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 связан с повышенным риском наличия гестационного сахарного диабета с преобладающей инсулинорезистентностью.

5. Беременные пациентки с подтипом гестационного сахарного диабета с преобладающей дисфункцией β-клеток характеризуются более молодым возрастом, меньшими массой тела, индексом массы тела, более низкими уровнями глюкозы и инсулина крови через 60 и 120 после углеводной нагрузки, лептина, триглицеридов, а также более высоким значением адипонектина по сравнению с пациентками с преобладающей инсулинорезистентностью.

6. Для пациенток с подтипом гестационного сахарного диабета с выраженной инсулинорезистентностью характерны более старший возраст, большие масса тела, индекс массы тела, высокие уровни глюкозы и инсулина крови через 1 и 2 часа во время перорального глюкозотолерантного теста, лептина, триглицеридов, а также меньшие значения адипонектина по отношению к беременным пациенткам с превалирующей дисфункцией β-клеток.

7. Разработанный скрининговый метод «Способ диагностики подтипов гестационного сахарного диабета» обладает необходимой и достаточной чувствительностью (90%), и высокой специфичностью (92,8%) и соответствует всем требованиям, предъявляемым к скрининговым моделям.

8. Наиболее эффективным и достаточным методом лечения для беременных с гестационным сахарным диабетом и дисфункцией β-клеток является диетотерапия, которую следует рассматривать в качестве первой линии терапии.

9. У пациенток с гестационным сахарным диабетом и инсулинорезистентностью необходимо инициировать инсулинотерапию, как наиболее эффективный метод лечения, совместно с диетотерапией, не дожидаясь эффекта от коррекции режима питания в течение 1-2 недель.

10. Разработанный алгоритм ведения пациенток с различными подтипами гестационного сахарного диабета заключается в более раннем назначении инсулинотерапии пациенткам с выраженной инсулинорезистентностью, либо преимущественное использование диетотерапии у беременных с преобладающей дисфункцией β-клеток и может быть использован в дополнение к современной тактике ведения гестационного сахарного диабета с учетом дифференцированного подхода к выбору метода лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем беременным пациенткам целесообразно проводить не только диагностику гестационного сахарного диабета, но и выявление его различных подтипов.

2. Для выявления подтипа гестационного сахарного диабета необходимо определить 4 показателя: уровни глюкозы крови натощак и через 120 минут после углеводной нагрузки, С-реактивного белка и вес пациентки. Подставить значения показателей в предложенную формулу (Microsoft Excel) и рассчитать вероятность наличия подтипа

гестационного сахарного диабета (g). При значении g ≥ 0,625 диагностируют наличие подтипа гестационного сахарного диабета с преобладающей инсулинорезистентностью, значение g <0,625 свидетельствует о наличии подтипа гестационного сахарного диабета с преобладающей дисфункцией β-клеток.

3. При выявлении подтипа гестационного сахарного диабета с выраженной инсулинорезистентностью может быть рассмотрено назначение совместно и диетотерапии, и инсулинотерапии на первом же этапе, не выжидая эффекта от коррекции режима питания в течение 2 недель, тогда как при верификации гестационного сахарного диабета с преобладающей дисфункцией β-клеток рекомендовано использование диетотерапии.

ПЕРСПЕКСТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящем исследовании определены диагностические критерии подтипов гестационного сахарного диабета, обладающие явными преимуществами по сравнению с единичными предложенными в современной литературе методами выявления описанных подтипов. Дополнительно, для улучшения качества диагностики требуется изучение оптимальных сроков выявления подтипов гестационного сахарного диабета, а также использование разработанных критериев в различных популяциях.

Кроме того, в нашем исследовании было установлено, что генотип T/C полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 связан с повышенным риском наличия гестационного сахарного диабета с преобладающей инсулинорезистентностью, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований для изучения возможностей использования данного генотипа в вопросах диагностики и предупреждения нарушений углеводного обмена во время гестации.

Наиболее перспективным направлением для получения новых клинических и научных данных является проведение проспективных рандомизированных многоцентровых когортных исследований с дальнейшим изучением разработанных подходов и тактики ведения беременных пациенток с различными подтипами гестационного сахарного диабета. В частности, изучение вопросов длительности безопасного для матери и плода немедикаментозного лечения у беременных с подтипом гестационного сахарного диабета с преобладающей дисфункцией β-клеток.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Волкова Н.И. Гестационный сахарный диабет / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 9. – С. 174-179.**
2. **Волкова Н.И. Нарушения функции щитовидной железы и гестационный сахарный диабет - есть ли взаимосвязь? / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.С.**

Дегтярева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 96-100.

3. **Методы оценки инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.С. Дегтярева [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, № 1. – С. 5-12.**
4. **Факторы риска развития различных подтипов гестационного сахарного диабета / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.С. Дегтярева [и др.] // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 10. – С. 63-71.**
5. **Биохимические маркеры различных подтипов гестационного сахарного диабета / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.С. Дегтярева [и др.] // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 12. – С. 70-75.**
6. **Особенности питания у беременных с различными подтипами гестационного сахарного диабета / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.С. Дегтярева [и др.] // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 9. – С. 44-52.**
7. **Волкова Н.И. Возможности лечения различных подтипов гестационного сахарного диабета / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.С. Дегтярева // Фарматека. – 2024. – Т. 31, № 2. – С. 105-110.**
8. **Прогностическая модель оценки риска наличия различных подтипов гестационного сахарного диабета / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.С. Дегтярева [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 27-34.**
9. **Возможности применения различных индексов инсулинорезистентности при различных подтипах гестационного сахарного диабета / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.С. Дегтярева [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2024. – Т. 15, № 2. – С. 56-63.**
10. **Клиническая характеристика пациенток с различными подтипами гестационного сахарного диабета: результаты исследований / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.С. Дегтярева [и др.] // Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 336-346.**
11. **Волкова Н.И. Клиническая характеристика пациенток с гестационным сахарным диабетом в зависимости от вида лечения / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.С. Дегтярева // Медицинский вестник Юга России. – 2024. – Т. 15, № 4. – С. 31-37.**
12. **Волкова Н.И. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2, rs10830963 гена MTNR1B и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с наличием различных подтипов гестационного сахарного диабета / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 13, № 4. – С. 103-110.**

13. **Анализ локализации коннексина 36 в эндокринной части ткани поджелудочной железы при моделировании различных подтипов гестационного сахарного диабета у крыс / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, С.Н. Головин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2025. – Т. 24, № 4. – С. 7-18.**
14. **Волкова Н.И. Способ диагностики подтипов гестационного сахарного диабета / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.С. Дегтярева // Патент № 2835479. Официальный бюллетень «Изобретения. Полезные модели». – 2025. – № 6.**
15. **Патогенетические механизмы различных подтипов гестационного сахарного диабета у беременных крыс / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, С.Н. Головин [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2025. – № 3. – С. 13-25.**
16. The study of risk factors for the development of various subtypes of gestational diabetes mellitus / N.I. Volkova, I.Y. Davidenko, Sorokina Ju. [et al.] // Journal of the Endocrine Society. – Vol. 7. – Issue Supplement_1, 2023 – P. A406.
17. Изучение влияния питания на развитие подтипов гестационного сахарного диабета / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, В.Н. Коваленко [и др.] // Терапия. – 2023. – Т. 9, № S3. – С. 135-136.
18. Подтипы гестационного сахарного диабета и их клинические особенности / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, В.Н. Коваленко [и др.] // Завадские чтения. Материалы XIX Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных по актуальным вопросам внутренней патологии. [Ростов-на-Дону. 30 марта 2024]. – М Ростов н/Д.: РостГМУ, 2024. – С. 23-25.
19. Давиденко И.Ю. Разработка диагностической модели для оценки риска наличия различных подтипов гестационного сахарного диабета / Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Е.В. Кудинова // Терапия. – 2025. – Т. 11, № S2. – С. 101.
20. The development of severe diabetes mellitus on the background of immunotherapy: difficulties in diagnosis and management / N.I. Volkova, I.Y. Davidenko, E.V. Kudinkova [et al.] // 23-th ECIM. Abstract book. 2025. – P. 149.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
ВЖД – высоко-жировая диета
ГСД – гестационный сахарный диабет
ДВК – дисфункция ß-клеток
ДИ – доверительный интервал
ОХС – общий холестерин
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

НА – никотинамид

ОШ – отношение шансов

ПГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест

РР – разность рисков

СРБ – С-реактивный белок

СТЗ – стрептозотоцин

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

AUC − area under curve (площадь под кривой)

HOMA-B – homeostasis Model Assessment of ß-cell (модель оценки гомеостаза функциональной активности ß-клеток)

HOMA-ИР – homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (модель оценки гомеостаза при инсулинорезистентности)

MTNR1B – melatonin receptor 1B (рецептор мелатонина 1B)

PPARG – peroxisome proliferator-activated receptor gamma (гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом)

ROC − receiver operating characteristic (кривая операционных характеристик)

TCF7L2 – transcription Factor 7-like 2 (Т-клеточный транскрипционный фактор-7-подобный 2)