

Статья поступила в редакцию 04.05.2020 г.

Мищенко О.И., Марцияш А.А., Мозес К.Б., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Захаров И.С., Черных Н.С., Сашко А.А.

ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ GESTАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Материалы и методы. Проведен анализ 47 отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме.

Результаты. По результатам анализа научных данных обновлено представление о лечении гестационного сахарного диабета.

Заключение. Гестационный сахарный диабет ассоциирован с неблагоприятными исходами для матери и плода, однако своевременная терапия позволяет снизить эти риски.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет; лечение

Mishchenko O.I., Marciyash A.A., Moses K.B., Moses V.G., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Zakharov I.S., Chernykh N.S., Sashko A.A.

Kemerovo Regional Clinical Hospital,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

GESTATIONAL DIABETES TREATMENT STRATEGIES

The aim of the research – to carry out an analytical review of modern sources of scientific literature, covering pathogenesis of gestational diabetes.

Materials and methods. The analysis of 47 domestic and foreign sources of literature on this topic.

Results. Based on the results of the analysis of scientific data, the understanding of the pathogenesis of gestational diabetes.

Conclusion. Gestational diabetes mellitus is associated with adverse outcomes for fetal matter, but timely treatment can reduce these risks.

Key words: gestational diabetes mellitus; treatment

Цель исследования – провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих вопросы лечения гестационного сахарного диабета.

В настоящее время под гестационным сахарным диабетом (ГСД) понимают патологию, характеризующуюся впервые выявленной во время беременности гипергликемией, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД) [1]. Несмотря на то, что ГСД традиционно относят к «акушерским» заболеваниям, исследования последних лет показывают, что эта патология является междисциплинарной проблемой. Беременные с ГСД имеют повышенный риск преэклампсии, индуцированных, оперативных и преждевременных родов, а отдаленные риски связаны с развитием у них сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3].

Распространенность ГСД в общей популяции человека точно не установлена и, по некоторым данным, может достигать 30 % [4]. Даже небольшая гипергликемия у матери во время гестации ассоци-

рована с развитием ближайших и отдаленных осложнений у ее новорожденного, поэтому Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) подчеркивается важность своевременной диагностики и коррекции ГСД [5].

При диагностике у беременной ГСД большинство рекомендаций сводятся к трем стратегиям.

Первой из них является обучение пациентов контролю уровня глюкозы, поэтому все беременные с ГСД должны получить качественное консультирование [6]. Считается что постпрандиальная (после приема пищи) гипергликемия является более значимым прогностическим фактором негативных исходов беременности, особенно диабетической фетопатии, по сравнению с препрандиальным уровнем глюкозы, причем некоторые исследователи указывают на более сильную корреляцию с 1-часовым постпрандиальным уровнем глюкозы по сравнению с 2-часовым [7]. Поэтому рекомендуется, чтобы пациенты самостоятельно контролировали уровень глюкозы натощак (целевой показатель < 95 мг/дл) и уровень глюкозы после приема пищи через 1 час

Корреспонденцию адресовать:

МОЗЕС Вадим Гельевич,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел: 8 (3842) 73-46-00
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Информация для цитирования:

Мищенко О.И., Марцияш А.А., Мозес К.Б., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Захаров И.С., Черных Н.С., Сашко А.А. Стратегии лечения гестационного сахарного диабета // Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №2(81). С. 61-67.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10024

(целевой показатель < 140 мг/дл) или 2 часа (целевой показатель < 120 мг/дл) после еды [8].

Российские клинические рекомендации 2019 года рекомендуют для пациенток самоконтроль путем определения гликемии с помощью глюкометров калиброванных по плазме натощак перед и через 1 час после начала основных приемов пищи. При этом целевой показатель 1-часового постпрандиального уровня глюкозы составляет < 7,0 ммоль/л. Кроме того, в отечественных рекомендациях в самоконтроль включено определение кетонурии или кетонемии утром натощак, артериального давления, шевелений плода, контроль массы тела, ведение дневника самоконтроля и пищевого дневника [1].

Вторая стратегия включает в себя консультирование женщин с ГСД по диете и физической нагрузке, так как, по мнению Американской диабетической ассоциации (ADA, 2015), которое поддерживается большинством экспертов, немедикаментозная терапия является первой линией лечения ГСД [9, 10].

В настоящее время установлено, что у 70-85 % пациенток с ГСД заболевание можно контролировать с помощью изменения образа жизни [11, 12]. Обычно рекомендуется диетотерапия с полным исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением жиров; равномерное распределение суточного объема пищи на 4-6 приемов [13].

В Российских рекомендациях беременным с нормальным индексом массы тела (ИМТ) (18-24,99 кг/м²) суточная калорийность пищи ограничивается 30 ккал/кг; с избыточной (масса тела, превосходящая идеальную на 20-50 %, ИМТ 25-29,99 кг/м²) – 25 ккал/кг; при ожирении (масса тела, превосходящая идеальную более чем на 50 %, ИМТ > 30) – 12-20 ккал/кг, но не менее 1800 ккал в сутки для профилактики кетоза [1].

Распределение по нутриентам рекомендуется проводить следующим образом: доля углеводов с высоким содержанием пищевых волокон 38-45 % от суточной калорийности пищи, белков 20-25 % (1,3 г/кг), жиров до 30 %. Продукты, содержащие

углеводы, рекомендуется распределять в течение дня на 3 основных приема пищи и 2-3 дополнительных, с ограничением углеводов в завтрак до 15-20 % от суточной потребности; употребление углеводов с высоким гликемическим индексом исключается полностью [14]. При появлении кетонурии или кетонемии рекомендуется введение дополнительного приема углеводов перед сном или в ночное время.

Эффективность диеты и нутритивной поддержки при ГСД доказана несколькими крупными метаанализами последних лет обзоров [15].

Метаанализ 2012 года (Thangaratnam et al) [16] 44 РКИ, включающий 7278 женщин, продемонстрировал хороший эффект диеты и физической нагрузки, направленной на снижение массы тела у женщин с ГСД. В целом, при любом вмешательстве (диета, физическая нагрузка или их сочетание) у беременных наблюдалось снижение массы тела в среднем на 1,42 кг (95% ДИ 0,95-1,89 кг), снижался риск преэклампсии (ОР 0,74; 95% ДИ 0,60-0,92) и дистонии плечиков (ОР 0,39; 95% ДИ 0,22-0,70), однако диета оказалась самым эффективным способом снижения массы тела (разность средних 3,84 кг; 95% ДИ 2,45-5,22 кг). Следует отметить, что авторы метаанализа признали общий рейтинг доказательств низким или очень низким, что не позволяет делать однозначные выводы.

Схожие результаты получены в метаанализе 36 РКИ (12526 женщин) 2017 года. Диета и физические нагрузки сопровождалась статистически значимым снижением массы тела у беременных (разность средних 0,70 кг; 95% ДИ 0,92-0,48 кг, I² = 14,1 %) [17].

В отношении рекомендаций о длительности проведения диеты и физических нагрузок при ГСД точных данных нет [18], так как в разных исследованиях использовались разные временные интервалы – от 10 дней до 6 месяцев. Несколько РКИ установлено, что эффективная потеря веса происходила при 12-недельной [19] и 16-недельной диете и физических нагрузках [20], и большинство исследо-

Сведения об авторах:

МИЩЕНКО Ольга Ивановна, зав. отделением эндокринологии, ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово, Россия. E-mail: golins123@mail.ru

МАРЦИЯШ Алексей Алексеевич, доктор мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaevae@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ЗАХАРОВ Игорь Сергеевич, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, кафедра поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

САШКО Александр Алексеевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

вателей рекомендуют продолжать их в послеродовом периоде [21, 22].

Многими исследованиями подтверждена положительная роль умеренной физической нагрузки в коррекции ГСД [23, 24]. В обзоре 26 исследований 2016 года [25] была показана взаимосвязь между риском развития ГСД и уровнем физической активности до беременности (ОР 0,62; 95% ДИ 0,41-0,94, $I^2 = 0\%$) и во время беременности (ОР 0,66; 95% ДИ 0,36-1,21, $I^2 = 0\%$). Увеличение физической активности на 5 часов в неделю до беременности (ОР 0,70; 95% ДИ 0,49-1,01, $I^2 = 72,6\%$) и во время беременности (ОР 0,98; 95% ДИ 0,87-1,09, $I^2 = 0\%$) сопровождалось снижением риска развития заболевания. В Российских рекомендациях беременным с ГСД подчеркивается необходимость дозированных аэробных физических нагрузок в виде ходьбы не менее 150 минут в неделю [1].

При отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 1-2 недель вторым этапом лечения рекомендуется фармакотерапия [26]. Среди всех фармпрепаратов, используемых в лечении ГСД, наиболее изученными являются инсулин, глибенкламид и метформин.

Инсулин не проникает через плаценту, поэтому обычно рекомендуется в качестве препарата первой линии [27]. Глибенкламид (представитель второго поколения производных сульфонилмочевины) и диметилбигуаниды (метформин) по классификации FDA относятся к препаратам безопасности класса В, поэтому тоже считаются безопасными и эффективными при беременности, несмотря на отсутствие точных данных об отдаленных результатах их применения [28, 29]. Тем не менее, единого мнения, с чего начинать фармакотерапию ГСД, в настоящее время не существует. Например, в Российской Федерации пероральные сахароснижающие препараты при ГСД не рекомендованы [1]. Американский колледж акушеров-гинекологов (ACOG, 2013) придерживается мнения, что инсулин и пероральные сахароснижающие препараты одинаково эффектив-

ны и безопасны, поэтому в равной мере могут быть использованы в качестве терапии ГСД, в то время как в рекомендациях Национального института здоровья и ухода (NICE, 2008) в качестве первой линии рекомендуется использовать не инсулин, а метформин. Американская диабетическая ассоциация (ADA, 2015), Канадская диабетическая ассоциация (CDA, 2013) и Международная диабетическая федерация (IDF, 2015) в качестве препарата первой линии отдают предпочтение инсулину [30, 31].

Глибенкламид применяется в практике с 1969 года и зарекомендовал себя как надежное и эффективное сахароснижающее средство в терапии сахарного диабета 2 типа. В отношении применения глибенкламида в терапии ГСД накоплено достаточное количество данных. Первое РКИ, в котором принимали участие 404 женщины, датируется 2000 годом [32]. В нем сравнивалась эффективность глибенкламида и инсулина в терапии ГСД у женщин в сроке 11-33 недели с одноплодной беременностью. В качестве первичного исхода исследования оценивался контроль целевых показателей глюкозы, в качестве вторичного исхода — осложнения у матери и плода. Результаты продемонстрировали отсутствие каких-либо различий в целевых показателях глюкозы натощак, постпрандиальной гликемии и уровне гликированного гемоглобина, в частоте кесарева сечения и преэклампсии, в массе тела новорожденного, частоте макросомии, гипогликемии новорожденного, неонатальной смерти и мертворождении.

Проведенные в последующем несколько когортных исследований показали, что у 6-37% женщин глибенкламид был недостаточно эффективен и потребовал добавления в терапию инсулина [33]. Максимальный уровень неэффективности глибенкламида был зафиксирован в крупнейшем когортном исследовании 10682 женщин, проведенном Cheng Y.W. в 2012 году [34]. При этом в этом исследовании прием глибенкламида беременными с ГСД ассоциировался со значительным увеличением числа госпитализаций новорожденных в отделение интен-

Information about authors:

MISHCHENKO Olga Ivanovna, head of the department of endocrinology, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

E-mail: golins123@mail.ru

MARTSYASH Alexey Alekseevich, doctor of medical sciences, professor of the department of neurology, neurosurgery, medical genetics and medical rehabilitation, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of outpatient therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: kbsolo@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

RUDAEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaevae@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

ZAKHAROV Igor Sergeevich, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, department of outpatient pediatrics, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

SASHKO Alexander Alexeevich, candidate of medical sciences, docent, department of mobilization preparation of health and disaster medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

сивной терапии (ОР 1,4; 95% ДИ 1,07-2,00) и массой тела при рождении более 4000 г (ОР 1,29; 95% ДИ 1,03-1,64). Эти данные частично подтвердил метаанализ 2015 года, в котором сравнивалось применение глибенкламида и инсулина в 7 РКИ, суммарно, у 798 пациенток с ГСД [35]. На фоне приема глибенкламида отмечался более высокий средний вес новорожденных (разность средних 109 г; 95% ДИ 35,9-181 г), макросомия (ОР 2,62; 95% ДИ 1,35-5,08) и гипогликемия новорожденных (ОР 2,04; 95% ДИ 1,30-3,20).

Первые крупные когортные исследования, посвященные эффективности метформина в лечении ГСД, датируются 2000 годом и были для этого препарата весьма неутешительными. Например, в исследовании Hellmuth E (2000) изучалась эффективность метформина, глибенкламида и инсулина у 118 женщин с ГСД [36]. Результаты показали повышенную перинатальную смертность у пациенток, получавших метформин (11,6 vs 1,3 % с инсулином, $p < 0,02$), поэтому большинством клинических рекомендаций того времени назначение препарата больным с ГСД не рекомендовалось. Тем не менее, последующие РКИ все расставили на свои места и сняли вопрос безопасности метформина при лечении ГСД. Первым из таких РКИ считается исследование Rowan J. (2008), сравнивающего применение метформина и инсулина у 751 беременной с ГСД [37]. Результаты не выявили существенного различия между инсулином и метформином в первичных исходах исследования, оценивающего такие показатели, как частота гипогликемии и респираторного дистресса новорожденных, риск гемолитической болезни новорожденных (косвенно оценивалась по потребности новорожденного в фототерапии), родовая травма, оценка по Апгар и частота преждевременных родов. По сравнению с инсулином, частота гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали метформин, была ожидаемо ниже — 3,3 % против 8,1 %, $p = 0,008$. На фоне приема метформина у 46 % у женщин с ГСД до родоразрешения потребовалось дополнительное введение инсулина.

В настоящее время доступны несколько крупных исследований, сравнивающих эффективность метформина, инсулина и глибенкламида в лечении ГСД. В одном из них метформин, по сравнению с инсулином, ассоциировался с меньшим набором веса у лечившихся беременных (разность средних 1,14 кг; 95% ДИ 2,22-0,06 кг), с более низким гестационным возрастом (разность средних 0,16 недели; 95% ДИ 0,30-0,02 недели) и увеличением риска преждевременных родов (ОР 1,50; 95% ДИ 1,04-2,16) [35]. Неэффективность метформина в этом исследовании была выше, чем в когортных исследованиях, и составила 33,8 %. В этом же метаанализе проводилась сравнительная оценка метформина и глибенкламида. Прием беременными метформина, по сравнению с глибенкламидом, сопровождался у них меньшим набором массы тела (разность средних 2,06 кг; ДИ 95% 3,98-0,14 кг), более низким весом

новорожденных (разность средних 209 г; 95% ДИ 314-104 г) и меньшей частотой макросомии (ОР 0,33; 95% ДИ 0,13-0,81). Комплаентность обоих препаратов была практически одинаковой — частота отказов пациентов от приема составила 26,8 % у метформина и 23,5 % у глибенкламида.

Преимуществом инсулина является его относительная безопасность — классификация FDA ранжирует все инсулины, кроме глужелина, аспарта и гларгина, в категорию В [38]. Инсулин не проникает через плацентарный барьер, однако материнские IgG-антитела к инсулину проходят через плаценту и, как предполагается, потенциально могут вызывать гипергликемию у плода за счет нейтрализации секретируемого у него инсулина [39]. С другой стороны, нежелательная диссоциация комплексов инсулин-антитело может привести к гиперинсулинемии и гипогликемии у плода или новорожденного [40]. Тем не менее, большинство современных РКИ убедительно доказывают относительную безопасность инсулина, которая сочетается с его способностью эффективно снижать риски макросомии, дистонии плечиков и преэклампсии [41]. В качестве примера можно привести результаты Кокрейновского обзора (2017 год) 103 РКИ (7381 женщин), в которых проводилось сравнение инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов у беременных с ГСД. Для матери прием инсулина, по сравнению с пероральными сахароснижающими препаратами, был связан с более высоким риском гипертензивных расстройств при беременности (ОР 1,89; 95% ДИ 1,14-3,12). Не было четких доказательств различия между теми, кто лечился инсулином, и теми, кто принимал пероральные сахароснижающие препараты в отношении риска развития преэклампсии (ОР 1,14; 95% ДИ 0,86-1,52) и риска оперативного родоразрешения (ОР 1,03; 95% ДИ 0,93-1,14). Вес женщин на фоне лечения через шесть-восемь недель после родов (разность средних 1,60 кг; 95% ДИ 6,34-3,14 кг) и через один год после родов (разность средних 3,70 кг, 95% ДИ 8,50-1,10 кг) также статистически значимо не различался.

Для новорожденных, матери которых принимали инсулин, по сравнению с пероральными сахароснижающими препаратами, не было статистически значимого различия в отношении риска снижения гестационного возраста (ОР 1,01; 95% ДИ 0,76-1,35), риска перинатальной смертности (ОР 0,85; 95% ДИ 0,29-2,49), заболеваемости (ОР 1,03; 95% ДИ 0,84-1,26), риска неонатальной гипогликемии (ОР 1,14; 95% ДИ 0,85-1,52). Дополнительно к этому, метаанализ не выявил различий в риске развития ожирения у новорожденных, оценивая три показателя: процент жировой массы (разница средних 1,6 %; 95% ДИ 3,77-0,57), толщину кожной складки (разница средних 0,8 мм; 95% ДИ 2,33-0,73 мм, доказательство очень низкого качества) и общую процентную долю жира (разница средних 0,5 %; 95% ДИ 0,49-1,49). Следует отметить, что авторы метаанализа акцентировали внимание на не очень высоком качестве многих полученных результатов.

В отношении аналогов инсулина при лечении ГСД до недавнего времени существовала определенная настороженность, несмотря на отсутствие достоверных данных об их неблагоприятном эффекте на плод [42]. Тем не менее, исследования последних лет показали относительную безопасность аналогов инсулина при беременности. В метаанализе 2015 года 24 РКИ (3734 женщин с ГСД) было показано, что назначение лизпро, по сравнению с генно-инженерным инсулином человека, было связано с более низкими показателями желтухи новорожденных и тяжелой материнской гипогликемии, однако сопровождалось увеличением частоты крупного плода и увеличением частоты пролонгированной беременности. При сравнении аспарта, детемира и гларгина с генно-инженерным инсулином человека не было выявлено различия в частоте оперативных родов, макросомии и гипогликемии новорожденных [42].

В Российских клинических рекомендациях инсулинотерапия у женщин с ГСД оправдана в двух случаях: при невозможности достижения целевых показателей гликемии (два и более нецелевых значений гликемии при соблюдении рекомендаций по диетотерапии) в течение 1-2 недель самоконтроля и выявлении признаков диабетической фетопатии по данным экспертного УЗИ, которая является косвенным свидетельством хронической гипергликемии [1].

Каких-либо специфических рекомендаций по дозировке инсулина при ГСД не существует, поэтому при его назначении следует руководствоваться общими правилами. Накопленный практический опыт показывает, что при ГСД потребность в инсулине чаще всего возрастает в конце второго или начале третьего триместра беременности [43].

Резистентность к инсулину повышается на протяжении всей беременности, поэтому общие суточные дозы обычно составляют 0,8-0,9 единиц инсулина на кг массы тела [44]. В Российском клиническом протоколе пациенткам на режиме интенсифицированной инсулинотерапии рекомендуется проводить самоконтроль гликемии не менее 8 раз в день (натощак, перед едой для расчета дозы болюса на прием пищи и коррекции гипергликемии, через 1 час после еды, перед сном, в 03.00 или при плохом самочувствии) [1].

Пациенткам с ГСД, получавшим во время беременности инсулинотерапию, и их новорожденным в послеродовом периоде необходимо тщательно контролировать уровень гликемии [45]. Как правило, после родов потребность матери в инсулине или пероральных сахароснижающих препаратах снижается, особенно если она кормит грудью. Большинство клинических руководств акцентируют внимание на том, что пациенткам с ГСД настоятельно рекомендуется грудное вскармливание. При необходимости, на фоне грудного вскармливания и сахароснижающей терапии предпочтение отдается метформину, глибенкламиду и инсулину [46]. Несмотря на то, что эти препараты обнаруживаются в грудном молоке, риски для ребенка считаются минимальными. Тем не менее, в России прием метформина и глибенкламида при кормлении грудью не рекомендуется [1].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Clinical recommendations. Gestational diabetes. Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Obstetricians and Gynecologists, 2016. Russia (Клинические рекомендации. Гестационный сахарный диабет. Российская ассоциация эндокринологов, Российская ассоциация акушеров-гинекологов, 2016.)
2. Phelan S. Windows of Opportunity for Lifestyle Interventions to Prevent Gestational Diabetes Mellitus. *Am J Perinatol.* 2016; 33(13): 1291-1299. doi: 10.1055/s-0036-1586504
3. Shibelt NM, Zakharov IS, Moses VG. Clinical and biochemical manifestations of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia in pregnant women with varicose veins of the small pelvis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2010; 6(1): 056-060. Russian (Шибельгут Н.М., Захаров И.С., Мозес В.Г. Клинико-биохимические проявления недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у беременных с варикозной болезнью вен малого таза // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 1. С. 056-060.)
4. Mishchenko OI, Moses VG, Kosinova MV, Blagoveshchenskaya OP et al. Gestational diabetes mellitus – modern ideas about epidemiology, pathogenesis, diagnosis and prevention of complications. *ENI Trans-Baikal Medical Bulletin.* 2020; 1: 111-120. Russian (Мищенко О.И., Мозес В.Г., Косинова М.В., Благовещенская О.П. и др. Гестационный сахарный диабет – современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2020. № 1. С. 111-120.)
5. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. WHO, 2013. 63 p.
6. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 137. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(2): 406-416.
7. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A, Lechleitner M, Weitgasser R. Gestational diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr.* 2016; 128 Suppl 2: S103-112. doi: 10.1007/s00508-015-0941-1.
8. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes.* 2013; 37(Suppl 1): 168-183.

9. American Diabetes Association Management of diabetes in pregnancy. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): 77-79.
10. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): S77-S79. <https://doi.org/10.2337/dc15-S015>.
11. Huseinovic E, Bertz F, Brekke HK, Winkvist A. Two-year follow-up of a postpartum weight loss intervention: Results from a randomized controlled trial. *Matern Child Nutr*. 2018; 14(2): e12539. doi: 10.1111/mcn.12539.
12. Bertz F, Brekke HK, Ellegård L, Rasmussen KM, Wennergren M, Winkvist A. Diet and exercise weight-loss trial in lactating overweight and obese women. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96(4): 698-705.
13. Wender-Ożegowska E, Bomba-Opoń D, Brązert J, Celewicz Z, Czajkowski K, Gutaj P et al. Standards of Polish Society of Gynecologists and Obstetricians in management of women with diabetes. *Ginekol Pol*. 2018; 89(6): 341-350. doi: 10.5603/GP.a2018.0059.
14. Moses VG. The role of systemic lesion of connective tissue in the genesis of varicose veins of the pelvis in adolescents. *Kazan Medical Journal*. 2006; 87(2); 102-104. Russian (Мозес В.Г. Роль системного поражения соединительной ткани в генезе варикозного расширения вен малого таза у подростков //Казанский медицинский журнал. 2006. Т. 87, № 2. С. 102-104.)
15. Dolatkah N, Hajifaraji M, Shakouri SK. Nutrition Therapy in Managing Pregnant Women With Gestational Diabetes Mellitus: A Literature Review. *J Family Reprod Health*. 2018; 12(2): 57-72.
16. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ*. 2012; 344: e2088. doi: 10.1136/bmj.e2088.
17. Effect of diet and physical activity based interventions in pregnancy on gestational weight gain and pregnancy outcomes: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ*. 2017; 358: j3119. doi: 10.1136/bmj.j3119.
18. Spencer L, Rollo M, Hauck Y et al. The effect of weight management interventions that include a diet component on weight-related outcomes in pregnant and postpartum women: a systematic review protocol. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2015; 13(1): 88-98. doi: 10.11124/jbisrir-2015-1812.
19. Bertz F, Brekke HK, Ellegard L et al. Diet and exercise weight-loss trial in lactating overweight and obese women. *A J Clin Nutr*. 2012; 96(4): 698-705.
20. Colleran HL, Lovelady CA. Use of MyPyramid Menu Planner for Moms in a Weight-Loss Intervention during Lactation. *J Acad Nutr Diet*. 2012; 112(4): 553-558.
21. Dagfinn Aune, Abhijit Sen, Tore Henriksen, et al. Physical activity and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Epidemiol*. 2016; 31(10): 967-997. doi: 10.1007/s10654-016-0176-0.
22. van der Pligt P, Willcox J, Hesketh, et al. Systematic review of lifestyle interventions to limit postpartum weight retention: implications for future opportunities to prevent maternal overweight and obesity following childbirth. *Obes Rev*. 2013; 14(10): 792-805.
23. Mitanchez D, Ciangura C, Jacqueminet S. How Can Maternal Lifestyle Interventions Modify the Effects of Gestational Diabetes in the Neonate and the Offspring? A Systematic Review of Meta-Analyses. *Nutrients*. 2020; 12(2). pii: E353. doi: 10.3390/nu12020353.
24. Shepherd E, Gomersall JC, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Combined diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 11: CD010443. doi: 10.1002/14651858.CD010443.pub3.
25. Dagfinn Aune, Abhijit Sen, Tore Henriksen, et al. Physical activity and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Epidemiol*. 2016; 31(10): 967-997. doi: 10.1007/s10654-016-0176-0.
26. NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE clinical guideline 63. *Diabet Med*. 2008; 25(9): 1025-1027. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02532.x.
27. Brzozowska M, Bieniek E, Szosland K, Lewinski A. Gestational diabetes - is diet and insulin the only solution? *Neuro Endocrinol Lett*. 2017; 38(5): 311-315.
28. Cheung N. W. The management of gestational diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5(1): 153-164.
29. Helal KF, Badr MS, Rafeek ME, Elnagar WM, Lashin ME. Can glyburide be advocated over subcutaneous insulin for perinatal outcomes of women with gestational diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020; 301(1): 19-32. doi: 10.1007/s00404-019-05430-3.
30. Ruth Martis, Crowther CA, Shepherd E, Alsweiler J, Downie MR, Brown J. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2018(8): CD012327. doi: 10.1002/14651858.CD012327.pub2
31. Kelley KW, Carroll DG, Meyer A. A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus. *Drugs Context*. 2015; 4: 212282. doi: 10.7573/dic.212282.
32. Langer O, Conway D, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1134-1138.
33. Peng S, Li C, Sun X. Glyburide vs Insulin for Gestational Diabetes. *JAMA*. 2018; 320(13): 1383-1384. doi: 10.1001/jama.2018.10086.

34. Cheng YW, Chung JH, Block-Kurbisch I et al. Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25: 379-384.
35. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015; 350: 102.
36. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L. Oral hypoglycemic agents in 188 diabetic pregnancies. *Diabet Med.* 2000; 17: 507-511.
37. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2003-2015.
38. Lekšić G, Baretić M, Ivanišević M. Large-For-Gestational-Age Neonates in Diabetes Mellitus Type 1 Pregnancy Treated With Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: The Impact of Last Trimester A1C. *Am J Ther.* 2020. doi: 10.1097/MJT.0000000000001177.
39. Kapustin RV, Onopriychuk AR, Arzhanova ON et al. Pathophysiology of the placenta and fetus in diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018; 67(6): 79-92. Russian (Капустин Р.В., Оноприйчук А.Р., Аржанова О.Н. и др. Патофизиология плаценты и плода при сахарном диабете //Журнал Акушерства и Женских Болезней. 2018. Т. 67, № 6. С. 79-92.) doi: 10.17816/JOWD67679-92).
40. Miao Z, Wu H, Ren L, et al. Long-Term Postpartum Outcomes of Insulin Resistance and β -cell Function in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol.* 2020; 2020: 7417356. doi: 10.1155/2020/7417356.
41. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2017(11): CD012037. Published online 2017 Nov 5. doi: 10.1002/14651858.CD012037.
42. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292(4): 749-756. doi: 10.1007/s00404-015-3692-3.
43. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017; 44(2): 207-217. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.002.
44. de Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25(1): 65-76. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.002.
45. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2015; 36(4): 399-406. doi: 10.15537/smj.2015.4.10307.
46. Briggs GG, Freeman RK. Drugs in pregnancy and lactation. 10th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2015.

* * *