

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ
Кафедра фізіології людини і тварини

На правах рукопису

ХОМА СОФІЯ ЄВГЕНІВНА
ПАРАМЕТРИ КРОВІ ОСІБ З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ГЕСТАЦІЙНОГО
ДІАБЕТУ

Спеціальність: 091 «Біологія»

Освітньо-професійна програма Лабораторна діагностика

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

ПОРУЧИНСЬКА ТЕТЯНА ФЕДОРІВНА

кандидат біологічних наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № _____

засідання кафедри фізіології людини і тварин

від _____ 2023 р.

Завідувач кафедри

доц. Качинська Т.В. _____

Луцьк – 2023

АНОТАЦІЯ

Актуальність дослідження параметрів крові осіб з ризиком розвитку гестаційного діабету полягає в тому, що нині чітко простежується тенденція до збільшення кількості вагітних, хворих на цукровий діабет. За статистичними даними, кількість пологів у жінок з цукровим діабетом щороку зростає. Проблема цукрового діабету та вагітності перебуває в центрі уваги лікарів, оскільки ця патологія пов'язана з величезною кількістю акушерських ускладнень, високою перинатальною смертністю та несприятливими наслідками для здоров'я матері та дитини. Чим краще компенсований діабет і раніше розпочате лікування, тим менший ризик розвитку ускладнень цукрового діабету під час вагітності.

Дослідження було проведено серед 30 жінок репродуктивного віку з одноплідною вагітністю, які були зареєстровані у період з червня по вересень 2023 року. Досліджувані параметри крові включали кількість клітин крові (еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, включаючи нейтрофіли і лімфоцити) і концентрацію гемоглобіну. Також визначали рівень глюкози в крові натще та робили глюкозатолерантний тест. Отримані результати опрацьовували методами варіаційної статистики.

У результаті дослідження було встановлено, що гематологічні параметри високого рівня (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, нейтрофіли, співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів) у першому триместрі вагітності пов'язані з підвищеним ризиком гестаційного діабету. Зокрема підвищена концентрація гемоглобіну і кількість тромбоцитів, а також підвищена кількість лімфоцитів можуть бути використані як потенційні біомаркери для ідентифікації ізольованої гіперглікемії після навантаження та гестаційного діабету з гіперглікемією натщесерце відповідно. Поєднання підвищених гематологічних параметрів у першому триместрі з клінічними факторами ризику або лабораторними показниками може якомога раніше виявити жінок із вищим ризиком.

BLOOD PARAMETERS IN INDIVIDUALS AT RISK OF GESTATIONAL DIABETES

Abstract

The relevance of investigating blood parameters in individuals at risk of developing gestational diabetes lies in the current upward trend of diabetic pregnancies. Statistical data indicate a yearly increase in deliveries among women with diabetes. The intersection of diabetes and pregnancy is a focal point for healthcare professionals due to its association with numerous obstetric complications, heightened perinatal mortality, and unfavorable outcomes for both maternal and child health. Effective diabetes compensation and early initiation of treatment correlate with a reduced risk of complications during pregnancy.

This study, conducted among 30 reproductive-age women with singleton pregnancies registered between June and September 2023, delved into various blood parameters, including the quantity of blood cells (erythrocytes, thrombocytes, leukocytes - including neutrophils and lymphocytes) and hemoglobin concentration. Fasting blood glucose levels were determined, and an oral glucose tolerance test was administered. Results were processed using variation statistical methods.

The findings revealed that elevated hematological parameters (hemoglobin, erythrocytes, leukocytes, thrombocytes, neutrophils, neutrophil-to-lymphocyte ratio) during the first trimester were associated with an increased risk of gestational diabetes. Notably, heightened hemoglobin concentration and platelet count, along with an increased number of lymphocytes, emerged as potential biomarkers for identifying isolated hyperglycemia after loading and gestational diabetes with fasting hyperglycemia, respectively. Combining heightened hematological parameters in the first trimester with clinical risk factors or laboratory indicators could enhance the early identification of women at higher risk.

3MICT

	4
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1.Характеристика цукрового діабету та гестаційного діабету.....	8
1.2.Ризики та наслідки гестаційного діабету для жінки та плода.....	17
1.3.Методи дослідження, які застосовуються для діагностики гестаційного діабету.....	20
1.4.Профілактика гестаційного діабету.....	27
1.5.Лікування гестаційного діабету.....	29
РОЗДІЛ 2. КОНТИНГЕНТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	35
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ.....	41
3.1.Аналіз параметрів крові досліджуваних з гестаційним діабетом та контрольної групи.....	41
3.2.Аналіз параметрів крові досліджуваних з різним індексом маси тіла.....	46
3.3.Кореляційний аналіз досліджуваних показників.....	48
3.4. Інтерпретація отриманих результатів.....	50
ВИСНОВКИ.....	55
РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	57
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	59
ДОДАТКИ.....	71

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГЦД – гестаційний цукровий діабет

ІГН – ізольована гіперглікемія натще

ІМТ – індекс маси тіла

ІПНГ – ізольована постнавантажувальна гіперглікемія

КГ – комбінована гіперглікемія

РКД – рандомізовані контрольовані дослідження

ЦД – цукровий діабет

ААСС – Американська асоціація клінічної хімії

АДА – Американська діабетична асоціація

G6PC2 – глюкозо-6-фосфатаза 2

GSKR – регулятор глікокінази

GLUT1 – транспортер глюкози 1

Hb – гемоглобін

HbA1c – поріг ризику гемоглобіну A1c

IADPSG – Міжнародна асоціація груп з вивчення діабету та вагітності

IDF – Міжнародна діабетична федерація

IRS1 – субстрат рецептора інсуліну 1

MTNR1B – рецептор мелатоніну 1B

NDDG – Національна група даних з діабету США

NICE – Національний інститут охорони здоров'я та догляду

Великобританії

OGTT – тест на толерантність до глюкози

PCSK1 – пропротеїнконвертаза субтилізину/кексину типу 1

PPARG – гамма-рецептор, активований проліфератором пероксисом

TCF7L2 – фактор транскрипції 7-подібний 2

TNF- α – фактор некрозу пухлини альфа

ВСТУП

Актуальність. Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) традиційно належить до аномальної толерантності до глюкози з початком або першим

розпізнаванням під час вагітності. Гестаційний діабет (ГД) давно асоціюється з акушерськими та неонатальними ускладненнями, головним чином пов'язаними з більшою вагою немовляти при народженні, і все частіше визнається фактором ризику майбутніх кардіометаболічних захворювань матері та дитини. Поширеність ГД продовжує зростати в усьому світі через епідеміологічні чинники, включаючи збільшення фонових показників ожиріння у жінок репродуктивного віку та вік матері, а також впровадження переглянутих критеріїв і діагностичних процедур Міжнародної асоціації дослідницьких груп з діабету та вагітності. Поточна відсутність міжнародного консенсусу щодо діагностики ГД відображає його складну історичну еволюцію та прагматичні міркування щодо антенатальних ресурсів, враховуючи, що ГД нині є одним із найпоширеніших ускладнень вагітності. Незважаючи на це, сучасний клінічний підхід до ГД повинен ґрунтуватися не лише на його короткочасних ускладненнях, а й на його довгостроковому прогнозі. Останні дані демонструють вплив гіперглікемії матері в ранньому внутрішньоутробному періоді, з доказами надлишкового росту плода з 24 тижнів вагітності, а також тривалий несприятливий вплив гіперглікемії матері на метаболізм дітей і підлітків [97]. Основний внесок ГД у глобальну епідемію кардіометаболічних захворювань між поколіннями підкреслює важливість ідентифікації ГД як раннього фактора ризику діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань, розширюючи переважаючий клінічний підхід для лікування довгострокових ускладнень у матері та дитини після діагностики гестаційного діабету.

Актуальність теми полягає в тому, що нині чітко простежується тенденція до збільшення кількості вагітних, хворих на цукровий діабет. За статистичними даними, кількість пологів у жінок з цукровим діабетом щороку зростає. Проблема цукрового діабету та вагітності перебуває в центрі уваги лікарів, оскільки ця патологія пов'язана з величезною кількістю акушерських ускладнень, високою перинатальною смертністю та несприятливими наслідками для здоров'я матері та дитини. Чим краще компенсований діабет і

раніше розпочате лікування діабету, тим менше ризик розвитку ускладнень цукрового діабету під час вагітності.

Мета роботи: дослідити параметри крові осіб з ризиком розвитку гестаційного діабету.

Для досягнення поставленої мети нами були сформовані наступні **завдання**:

1. Проаналізувати наукову літературу з проблеми дослідження.
2. Дослідити параметри загального аналізу крові вагітних жінок контрольної групи та з гестаційним діабетом.
3. Проаналізувати показники глюкози крові під час виконання глюкозотолерантного тесту.
4. Встановити залежність досліджуваних параметрів від індексу маси тіла досліджуваних.
5. Встановити відмінності досліджуваних параметрів за допомогою методів варіаційної статистики.

Об'єктом дослідження є параметри крові.

Предмет дослідження – параметри крові осіб з ризиком розвитку гестаційного діабету.

База досліджень – Комунальне некомерційне підприємство “Пологовий будинок” Рівненської міської ради

Наукова новизна. Отримані результати дослідження параметрів крові вагітних жінок з гестаційним діабетом, встановлено відмінності зазначених параметрів у контрольній та експериментальній групах.

Практичне значення: результати дослідження можуть бути використані для вчасної діагностики ризику розвитку гестаційного діабету.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Характеристика цукрового діабету та гестаційного діабету

Цукровий діабет (ЦД) – одне з найпоширеніших захворювань. У 1936 році було чітко розмежовано ЦД 1-го та 2-го типів. ЦД 2-го типу вперше був описаний як компонент метаболічного синдрому в 1988 році. ЦД 2-го типу (раніше відомий як інсулінонезалежний ЦД) є найпоширенішою формою ЦД, що характеризується гіперглікемією, резистентністю до інсуліну та відносним дефіцитом інсуліну. ЦД 2 типу є результатом взаємодії між генетичними, екологічними та поведінковими факторами ризику [1].

За оцінками, у 2011 році 366 мільйонів людей мали цукровий діабет; до 2030 року ця кількість зросте до 552 мільйонів [48]. Кількість людей із ЦД 2 типу зростає в кожній країні, причому 80% людей із ЦД живуть у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. За оцінками, до 2030 року 439 мільйонів людей матимуть ЦД 2 типу [29].

Зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) призводить до збільшення числа вагітних, які страждають на різні типи діабету. Вагітність, що перебігає на тлі порушень вуглеводного обміну, має ризик акушерських ускладнень, який значно вищий, ніж у загальній популяції. Також важливою акушерською проблемою є негативні перинатальні наслідки від матерів з ЦД. Одними з найбільш клінічно значущих ускладнень вагітності при ЦД є гіпертензивні, такі, як гестаційна артеріальна гіпертензія (ГАГ) та преєклампсія, які є однією з основних причин дострокових пологів, перинатальної та материнської захворюваності та смертності. Частота їх при цукровому діабеті в 2-4 рази вище, ніж у популяції, і становить 12,8-20%. Існуючі методи профілактики та лікування гіпертензивних ускладнень вагітності мало ефективні. Тому для практичної медицини є надзвичайно актуальним пошук підходів, що дозволяють знизити частоту розвитку ГЦД [109].

Цукровий діабет під час вагітності вперше був описаний у 1824 році Бенневіцем у Німеччині, а в наступних серіях випадків у Сполученому Королівстві та Сполучених Штатах повідомлялося про високі показники перинатальної смертності жінок з діабетом під час вагітності. У 1909 році Вільямс повідомив про перші діагностичні критерії діабету під час вагітності

в Сполучених Штатах, запропонувавши фізіологічні та патофізіологічні порогові значення для «транзиторної глюкозурії під час вагітності».

У 1964 році О'Салліван і Махан визначили специфічні діагностичні критерії гестаційного цукрового діабету (ГЦД) у Сполучених Штатах, отримані на основі 100 г 3-годинного перорального тесту на толерантність до глюкози, проведеного в другому і третьому триместрах вагітності. Підвищена перинатальна смертність також спостерігалася у жінок із значеннями глюкози ≥ 2 , що перевищували запропоновані діагностичні критерії. У 1965 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) одночасно рекомендувала діагностувати ГЦД за допомогою 50- або 100-грамового тесту на толерантність до глюкози з використанням 2-годинного значення глюкози після навантаження, але використовуваний поріг був таким самим, як і для діагностики діабету у невагітних. ВООЗ продовжувала діагностувати ГЦД на основі порогових значень глюкози для діабету у невагітної популяції до схвалення діагностичних критеріїв Міжнародної асоціації груп з вивчення діабету та вагітності (IADPSG) у 2013 році [109].

У 1979 році Національна група даних з діабету США (NDDG) опублікувала конвертацію оригінальних діагностичних критеріїв О'Саллівана та Махана 100 г 3-годинного тесту на толерантність до глюкози для ГЦД, що відображає перехід від аналізу глюкози цільної венозної крові до аналізу глюкози в плазмі крові [72]. Ці переглянуті критерії згодом були прийняті Американською діабетичною асоціацією (ADA) та міжнародними асоціаціями. У 1982 році Карпентер і Кустан рекомендували знизити діагностичні критерії NDDG, відображаючи нові преаналітичні ферментативні методи, які були більш специфічними для глюкози в плазмі [45]. Вони також порадили знизити поріг глюкози до 7,5 ммоль/л (135 мг/дл) на основі свого дослідження 381 жінки, яка пройшла 100-грамовий 3-годинний тесту на толерантність до глюкози. Однак через відсутність чітких доказів, що підтверджують певний поріг глюкози, продовжувалися рекомендації порогового значення глюкози для позитивного скринінгу від 7,2 до 7,8 ммоль/л (130-140 мг/дл) для ГД [5].

Однак ADA рекомендувала модифіковані діагностичні пороги рівня глюкози Карпентера та Кустана для ГД з 2000 року, підтверджені висновками Проекту гестаційного діабету в трьох лікарнях Торонто. Ці дані продемонстрували позитивну кореляцію між збільшенням материнської гіперглікемії навіть нижче діагностичних критеріїв NDDG для ГД та ризиком акушерських ускладнень та ускладнень у новонароджених, включаючи прееклампсію, кесарів розтин і макросомію (вага новонародженого > 4000 г) [92]. Крім того, декілька великих когортних досліджень показали, що жінки, у яких був діагностований (але не лікувався) ГЦД на основі критеріїв Карпентера та Кустана, мали підвищений ризик перинатальних ускладнень, включаючи гіпертензивні розлади під час вагітності, збільшення ваги при народженні, макросомію, неонатальну гіпоглікемію, гіпербілірубінемію порівняно з жінками, у яких був діагностований та лікуваний ГЦД за діагностичними критеріями NDDG [31]. З 2003 року ADA додатково схвалила 1-кроковий 75-г 2-годинний тест на толерантність до глюкози для діагностики ГЦД, отриманий на основі модифікованого Карпентера та Кустана натщесерце, 1- та 2-годинні порогові значення глюкози для 100-г 3-годинного тесту на толерантність до глюкози, зокрема для жінок групи високого ризику. Цей підхід вважався більш економічно ефективним, хоча й менш перевіреним, ніж 100-грамовий 3-годинний тесту на толерантність до глюкози. Використання модифікованих порогів Карпентера та Кустана було пов'язане з майже 50% приростом легкості поширеності ГЦД [7].

ВООЗ вперше визначила ГД у 1965 році як «гіперглікемію діабетичного рівня, що виникає під час вагітності» [110]. Таким чином, історично термін «ГД» охоплював весь спектр материнської гіперглікемії під час вагітності, від прегестаційного діабету до гіперглікемії, вперше виявленої під час вагітності. У 1979 році NDDG визначив ГЦД як «непереносимість глюкози, яка виникає або виявляється під час вагітності» [72]. Згодом це було змінено в 1985 році на другому міжнародному семінарі-конференції з гестаційного діабету як «непереносимість вуглеводів, що призводить до гіперглікемії різного ступеня тяжкості з початком або першим розпізнаванням під час вагітності» і

залишалося найбільш широко використовуваним визначенням ГД донедавна [46].

Сучасна номенклатура та діагностичні критерії тепер більш чітко розрізняють жінок із прегестаційним діабетом і жінок із гіперглікемією, вперше виявленою під час вагітності. Прегестаційний діабет включає діабет 1 типу, діабет 2 типу та інші типи діабету, такі як діабет, пов'язаний з кістозним фіброзом, діабет, індукований стероїдами/ліками, і моногенний діабет. Гіперглікемія під час вагітності зараз класифікується IADPSG на 2 окремі категорії, а саме «явний цукровий діабет під час вагітності» (явний діабет) і ГЦД [67]. Так само ВООЗ має бінарне визначення гіперглікемії під час вагітності, але замінила термін «явний діабет» на «цукровий діабет під час вагітності» [109].

ГЦД є одним із найпоширеніших медичних ускладнень вагітності. У 2019 році Міжнародна діабетична федерація (IDF) підрахувала, що 1 з 6 живонароджених у всьому світі було ускладнене ГЦД. Понад 90% випадків гіперглікемії під час вагітності трапляються в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, де поширеність і тяжкість материнських і неонатальних ускладнень, пов'язаних із ГЦД, контрастують із майже нормальними результатами вагітності при сучасному лікуванні ГЦД у розвинених країнах [60].

Поширеність ГЦД значно варіюється залежно від популяції, конкретного скринінгу та використовуваних діагностичних критеріїв. У систематичному огляді діагностичних критеріїв, які використовуються для визначення ГЦД у 2012 р., повідомлено про поширеність ГЦД у всьому світі від 2% до 24,5% за критеріями ВООЗ, від 3,6% до 38% за критеріями Карпентера та Кустана, від 1,4% до 50% за критеріями NDDG, і від 2% до 19% для критеріїв IADPSG [51].

Незалежно від конкретних діагностичних критеріїв чи популяції, поширеність ГЦД продовжує зростати в усьому світі, що відповідає епідеміологічним факторам, включаючи фонові показники діабету 2 типу та збільшення випадків ожиріння у жінок дітородного віку та збільшення віку

матері. Впровадження переглянутих діагностичних критеріїв IADPSG ще більше збільшило частку жінок з діагнозом ГЦД. Останні дані про поширеність у всьому світі також демонструють значну варіабельність частоти ГЦД, коливаючись від 6,6% у Японії та Непалі до 45,3% вагітностей в Об'єднаних Арабських Еміратах [24].

Було визначено кілька модифікованих і немодифікованих факторів ризику ГЦД. ГД в анамнезі під час попередньої вагітності є найсильнішим фактором ризику для ГЦД, з повідомленнями про частоту рецидивів до 84%. Ризик рецидиву значно варіює залежно від етнічної приналежності. Етнічні групи з підвищеним ризиком розвитку діабету 2 типу, такі як вихідці з Південної та Східної Азії, латиноамериканці, афроамериканці та корінні американці, аборигени та жителі островів Торресової протоки та жителі Близького Сходу також пов'язані з підвищеним ризиком ГЦД [28]. Дослідження, проведене в США за участю понад 123 000 жінок, показало, що поширеність ГЦД за діагностичними критеріями ADA 2000 року була найвищою серед філіппінок (10,9%) та азіаток (10,2%), за якими йдуть латиноамериканці (6,8%). Жінки, які перенесли ГЦД, мають підвищений ризик розвитку наступного діабету 2 типу, тоді як сімейна історія діабету 2 типу у родичів першого ступеня чи сестри з ГЦД є головним фактором ризику для ГЦД [53].

Збільшення віку матері також є фактором ризику ГЦД. Проспективне дослідження «Оцінка ризику в першому та другому триместрах» ($n = 36\ 056$) продемонструвало безперервний позитивний зв'язок між збільшенням віку матері та ризиком несприятливих наслідків вагітності, включаючи ГЦД [32].

Надмірна вага матері перед вагітністю (ІМТ 25-29,99 $\text{кг}/\text{м}^2$) або ожиріння (ІМТ ≥ 30 $\text{кг}/\text{м}^2$) є поширеними факторами ризику ГЦД. Ризик ГД підвищується майже в 3 рази у жінок з ожирінням I класу (ІМТ 30-34,99 $\text{кг}/\text{м}^2$) і в 4 рази у жінок з II класом. ожиріння (ІМТ 35-39,99 $\text{кг}/\text{м}^2$), порівняно з жінками з ІМТ < 30 $\text{кг}/\text{м}^2$. Збільшення ваги між вагітностями також є фактором ризику розвитку ГЦД і перинатальних ускладнень під час наступної вагітності

[104] і може бути потенційним фактором, коли мінуси визначення ризику рецидиву ГД.

Дослідження продемонстрували зв'язок між синдромом полікістозних яєчників і ГЦД, хоча цей зв'язок значно послаблюється після коригування ІМТ матері. Інші фактори ризику ГЦД включають багатоплідність, вагітність двійнею, попередню макросомію, перинатальні ускладнення в анамнезі, малі материнські терміни для гестаційного віку, фізична бездіяльність, дієти з низьким вмістом клітковини та високим глікемічним навантаженням, більша кількість харчових жирів і низьке споживання вуглеводів, а також такі ліки, як глюкокортикоїди та антипсихотичні засоби. Гіпертензія матері до та на ранніх термінах вагітності також пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ГЦД [63].

Отже, основні фактори ризику гестаційного цукрового діабету:

- 1) Попередній ГЦД;
- 2) Етнічна приналежність із високою поширеністю діабету;
- 3) Вік матері > 35 років;
- 4) Сімейний анамнез діабету (родичі першого ступеня з діабетом);
- 5) Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²);
- 6) Попередня макросомія (вага при народженні > 4500 г);
- 7) Синдром полікістозних яєчників;
- 8) Ятрогенний: глюкокортикоїди та антипсихотичні препарати.

Загалом, відзначаючи різницю в ефективності та користі клінічних факторів ризику на основі факторів місцевого населення, попередній ГСД та сімейний анамнез діабету виявляються найсильнішими клінічними факторами ризику для ГСД. Етнічна приналежність, старший вік матері та ІМТ також є сильними прогностичними факторами ГЦД [98].

Нормальна вагітність пов'язана з помітними змінами фізіології глікемії. Спостерігається прогресуюче підвищення резистентності до інсуліну, головним чином через збільшення циркулюючих плацентарних гормонів, включаючи гормон росту, кортикотропін-релізінг-гормон, людський плацентарний лактоген, пролактин, естроген і прогестерон. Підвищене ожиріння матері, особливо на ранніх термінах вагітності, також сприяє

резистентності до інсуліну, сприяючи полегшеному ліполізу на пізніх термінах вагітності. Результуюче підвищення рівня вільних жирних кислот (ВЖК) у матері посилює резистентність матері до інсуліну шляхом пригнічення поглинання глюкози у матері та стимулювання глюконеогенезу в печінці. Дослідження показали зниження чутливості матері до рівня глюкози на пізніх термінах вагітності на 40-80% у жінок з нормальним або підвищеним ІМТ. Підвищена резистентність матері до інсуліну призводить до вищих постпрандіальних рівнів глюкози у матері та вільних жирних кислот для росту матері і посилення полегшеної дифузії через плаценту, що призводить до більшої доступності глюкози для росту плода. Це прогресуюче зростання резистентності до інсуліну у матері лежить в основі підходу до відстроченого тестування на ГЦД, спрямованого на максимізацію виявлення ГД, коли резистентність до інсуліну є найбільшою в середині та на пізніх термінах вагітності [16].

На доповнення до підвищеної інсулінорезистентності та підвищеного рівня постпрандіальної глюкози, адаптації під час нормальної вагітності включають посилену секрецію інсуліну. Рівні глюкози у матері підтримуються на нижчому рівні, ніж у здорових невагітних жінок, а евглікемія підтримується відповідним збільшенням секреції інсуліну на 200-250%, найбільш помітним на ранніх термінах вагітності. Людський плацентарний лактоген, на додаток до пролактину та гормону росту, головним чином регулює підвищену секрецію інсуліну β -клітинами матері та проліферацію під час вагітності [74].

ГЦД характеризується відносним дефіцитом секреції інсуліну, при якому секреція інсуліну β -клітинами матері не в змозі компенсувати прогресуюче зростання резистентності до інсуліну під час вагітності. Це призводить до зниження поглинання глюкози, посилення глюконеогенезу в печінці та гіперглікемії у матері. Існує гіпотеза, що це є наслідком недостатнього збільшення маси β -клітин. Гіперліпідемія, що характеризується переважно підвищенням рівня тригліцеридів у сироватці крові, також може спричинити ліпотоксичне ураження β -клітин, що ще більше порушує секрецію інсуліну [75]. Таким чином, патогенез ГЦД схожий на патогенез діабету 2

типу, який характеризується як підвищеною резистентністю до інсуліну, так і відносним дефіцитом інсуліну, що виникає внаслідок зниження функції та маси β -клітин [49].

Серійні дослідження секреторної відповіді на інсулін у жінок, у яких розвивається ГЦД, свідчать про те, що аномальна реакція на інсулін з'являється ще до вагітності та посилюється на ранніх термінах вагітності, до та незалежно від змін чутливості до інсуліну. Ці дані свідчать про те, що багато жінок із ГЦД можуть мати хронічну або вже існуючу дисфункцію β -клітин, потенційно опосередковану циркулюючими гормонами, включаючи лептин [80].

Генетика ГЦД і метаболізму глюкози під час вагітності залишаються погано визначеними. Особливо бракує даних про епігенетичні механізми ГЦД, і вони перш за все обмежуються потенційною роллю метилювання ДНК у опосередкуванні внутрішньоутробних ефектів ГЦД на потомство [40; 42].

Більшість генетичних досліджень були зосереджені на варіантах, пов'язаних із діабетом 2 типу, і продемонстрували подібний зв'язок із ГЦД. Мета-аналіз 28 досліджень типу «випадок-контроль» ($n = 23425$) виявив 6 генетичних поліморфізмів у локусах, залучених до секреції інсуліну: інсуліноподібний фактор росту 2, протеїн, що зв'язує інформаційну РНК у 2 (IGF2BP2), рецептор мелатоніну 1В (MTNR1B) і фактор транскрипції 7-подібний 2 (TCF7L2), резистентність до інсуліну (субстрат рецептора інсуліну 1 (IRS1) і гамма-рецептор, активований проліфератором пероксисом (PPARG)) і запалення (фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α)) при діабеті 2 типу. Загалом, лише MTNR1B, TCF7L2 та IRS1 також були значною мірою пов'язані з ГЦД, підтверджуючи роль як порушення секреції інсуліну, так і резистентності до інсуліну в патогенезі ГЦД, а також діабету 2 типу. Аналіз підгруп показав, що алелі ризику TCF7L2 і PPARG були значущими лише в азійських популяціях, тоді як зв'язок між IRS1 і TCF7L2 і ризиком ГЦД змінювався залежно від діагностичних критеріїв і методології генотипу, підкреслюючи необхідність подальших великих підтверджуючих досліджень [111].

Дослідження, проведене в підмножині когорти НАРО (n = 4528), що включає європейських, тайських, афро-карибських та латиноамериканських жінок, оцінювало метаболічні властивості матері під час вагітності. Це дослідження повідомило про 5 варіантів, пов'язаних із кількісними глікемічними ознаками в загальній популяції, які також були пов'язані з рівнями глюкози або С-пептиду під час вагітності, хоча сила асоціації різна в різних когортах. Зокрема, локуси в регуляторі глюкокінази (GCKR), глюкозо-6-фосфатази 2 (G6PC2), пропротеїнконвертази субтилізину/кексину типу 1 (PCSK1), протеїн фосфатази 1, регуляторної субодиниці 3В (PPP1R3B) і MTNR1B були пов'язані з глюкозою натще. Крім того, GCKR і PPP1R3B асоціювалися з рівнями С-пептиду натще, тоді як MTNR1B асоціювався з рівнем глюкози через 1 годину після навантаження. Ці локуси також раніше асоціювали з метаболізмом ліпідів (GCKR і PPP1R3B), метаболізмом глікогену (PPP1R3B) і ознаками, пов'язаними з ожирінням (PCSK1) [95].

Два додаткових нових локуси, ідентифіковані поблизу гексокіназного домену, що містить фермент 1 (HKDC1), пов'язаний із 2-годинним вмістом глюкози після навантаження, та фермент 2, що розщеплює амілоїдний поліпептид β-сайту (BACE2), пов'язаний із С-пептидом натщесерце, продемонстрували обмежений зв'язок із глікемічними ознаками за межами порівняно з при вагітності [52]. Проте загалом дослідження, що оцінюють зв'язок між генетичними показниками ризику, глікемічними ознаками під час вагітності та ГЦД, також підтвердили, що генетичні детермінанти рівня глюкози та інсуліну натщесерце, секреції інсуліну та чутливості до інсуліну, про які повідомляють поза вагітністю, впливають на ризик ГЦД [81].

1.2. Ризики та наслідки гестаційного діабету для жінки та плода

Гіпотеза Педерсена описує патофізіологію, що сприяє перинатальним ускладненням при ГЦД [77]. Гіперглікемія матері призводить до гіперглікемії плода через полегшену дифузію глюкози транспортером глюкози 1 (GLUT1) [58]. Фетальна гіперглікемія призводить до фетальної гіперінсулінемії, що сприяє анаболізму плода, надмірному ожирінню плода та прискореному росту,

що призводить до макросомії [22]. Гіперліпідемія матері також сприяє надмірному росту плода [88]. Макросомія збільшує ризик кесаревого розтину, родової травми та перинатальних ускладнень, включаючи дистоцію плеча, пошкодження та перелом плечового сплетення та перинатальну асфіксію. Підвищений ризик перинатальної асфіксії пов'язаний із внутрішньоутробною загибеллю плода, поліциємією та гіпербілірубінемією [44]. Фетальна гіперінсулінемія також може збільшити ризик метаболічних аномалій, включаючи неонатальну гіпоглікемію, гіпербілірубінемію та респіраторний дистрес-синдром після пологів [83]. Ризик виявляється більшим серед нащадків жінок із більш тяжкою гіперглікемією.

У дослідженні НАРО вищі рівні глюкози у матері були пов'язані з підвищеним ризиком дистоції плеча або родової травми та неонатальної гіпоглікемії. ГЦД також асоціюється з підвищеним ризиком передчасних пологів, родової травми, неонатального респіраторного дистрес-синдрому та гіпертрофічної кардіоміопатії [21]. Повідомлялося про підвищений ризик вроджених вад розвитку у нащадків, хоча невідомо, чи зберігається це після поправки на вік матері, ІМТ, етнічну приналежність та інші фактори [2]. Французьке когортне дослідження (n = 796 346) повідомило про 30% вищий ризик серцевих вад у нащадків жінок із ГЦД порівняно з жінками з нормальною толерантністю до глюкози, після виключення жінок із ймовірно не діагностованим прегестаційним діабетом [21]. Однак цей підвищений ризик досяг статистичної значущості лише у жінок, які отримували інсулінотерапію. ІМТ матері, який не оцінювався в цих дослідженнях, може пояснити ці результати [39]. Подібним чином, зареєстроване збільшення перинатальної смертності після 35 тижнів вагітності у нащадків жінок з ГЦД також може бути обумовлене ожирінням [57]. Підвищений ризик перинатальної смертності після 37 тижнів вагітності було продемонстровано у французенок із ГЦД на дієті, можливо, через те, що ці жінки народжували пізніше, ніж жінки, які отримували інсулінотерапію [21].

Сучасне лікування ГСД та пов'язаних з ним факторів материнського ризику пов'язане з майже нормальною вагою при народженні в розвинених

країнах. Ретроспективне когортне дослідження 36 241 вагітностей у Сполучених Штатах показало, що ризик дисточії плечей у немовлят жінок без ГЦД порівняно з жінками з ГЦД становив 0,9% проти 1,6%, якщо вага при народженні була < 4000 г, і 6,0% проти 10,5% у разі ваги при народженні становила ≥ 4000 г (макросомія). Ризик неонатальної гіпоглікемії у немовлят із масою тіла при народженні < 4000 г становив 1,2% проти 2,6% і 2,4% проти 5,3% для маси тіла при народженні ≥ 4000 г у жінок без ГЦД порівняно з жінками з ГЦД відповідно. Подібні результати спостерігалися при пошкодженні плечового сплетення та неонатальному респіраторному дистрес-синдромі. Таким чином, ГЦД надає підвищений ризик перинатальних ускладнень незалежно від ваги при народженні [43].

Ризик мертвородження також більший у жінок з ГЦД. Великий ретроспективний аналіз США вивчив показники мертвороджуваності на різних стадіях вагітності у понад 4 мільйонів жінок, у тому числі 193 028 жінок з ГЦД. Загальний ризик мертвородження на терміні вагітності від 36 до 42 тижнів був вищим у жінок із ГЦД порівняно з жінками без ГЦД. Цей підвищений ризик мертвородження також спостерігався на кожному гестаційному тижні: від 3,3 до 8,6 на 10 000 вагітностей у жінок із ГЦД порівняно з 2,1–6,4 на 10 000 вагітностей у жінок без ГСД у період від 36 до 41 тижня вагітності. Для жінок із ГСД відносний ризик мертвородження був найвищим на 37-му тижні. Примітно, що ризик мертвородження найвищий у жінок з недіагностованим ГЦД [86].

Нещодавні епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик подальших несприятливих кардіометаболічних наслідків у нащадків жінок із ГЦД. Велике популяційне когортне дослідження в Данії ($n = 2\,432\,000$) продемонструвало зв'язок між діабетом у матері та підвищенням частоти ранніх серцево-судинних захворювань (ССЗ; вік ≤ 40 років) серед нащадків [113]. Зокрема, ГЦД був пов'язаний із збільшенням ризику раннього початку ССЗ на 19%. Багаторічне дослідження у Великій Британії надає потенційну механістичну інформацію, виявивши, що ГЦД був пов'язаний зі змінами у функції та структурі серця плода, зі зниженою систолічною та діастолічною

функцією шлуночків, що зберігалася в дитинстві [54]. Це узгоджується зі зв'язком між внутрішньоутробним впливом материнської гіперглікемії та фетальним програмуванням, про який вперше повідомлялося в популяції індіанців піма, яка характеризується високою поширеністю ожиріння, діабету 2 типу та ГЦД [37].

Жінки з ГЦД мають підвищений ризик акушерського втручання, включаючи кесарів розтин, і ускладнень, пов'язаних з пологами, включаючи розриви промежини та розрив матки, переважно пов'язані з макросомією плода та багатоводдям [61].

Жінки з ГЦД також мають підвищений ризик гестаційної гіпертензії та преєклампсії. Відповідно до зв'язку між діабетом і мікросудинними захворюваннями, аномалії метаболізму глюкози впливають на інвазію трофобласту, що призводить до порушення плацентації та підвищеного ризику преєклампсії. Механізм, ймовірно, пов'язаний із резистентністю до інсуліну та активацією запального шляху, причому дослідження *in vitro* показали, що підвищені концентрації глюкози пригнічують інвазивність трофобласта шляхом запобігання активності активатора плазміногену матки [18].

Жінки, у яких діагностовано ГЦД на основі діагностичних критеріїв до IADPSG, мають підвищений ризик ГЦД під час майбутніх вагітностей, з частотою рецидивів від 30% до 84%. Діагноз ГЦД також пов'язаний із збільшенням у 20 разів ризику розвитку діабету 2 типу протягом життя. Попередній ГЦД також пов'язаний із серцево-судинними факторами ризику, такими як ожиріння, гіпертонія та дисліпідемія. Ризик серцево-судинних захворювань протягом життя після ГЦД майже в 3 рази вищий у жінок, у яких розвивається діабет 2 типу, і в 1,5 раза вищий навіть у жінок без діабету 2 типу [84]. Дослідження також повідомляють про підвищення на 26% ризику гіпертонії та на 43% більшого ризику інфаркту міокарда або інсульту у жінок з попереднім ГЦД порівняно з жінками без ГЦД. Значення ГЦД як фактора ризику діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань нещодавно було визнано міжнародними організаціями, включаючи Американську асоціацію серця [25].

1.3. Методи дослідження, які застосовуються для діагностики гестаційного діабету

Еволюція діагностичних критеріїв для ГД ілюструє історичну відсутність консенсусу щодо діагностики ГД, коли наявність або відсутність захворювання змінюється залежно від консенсусу експертів. Основне обґрунтування діагнозу ГД також змінилося з часом у бік виявлення перинатального ризику, а не майбутнього ризику діабету у матері.

Вагітність, що перебігає на тлі порушень вуглеводного обміну, має ризик несприятливих наслідків, який значно вищий, ніж у загальній популяції. Гіперглікемія на будь-якому терміні пов'язана з підвищеним ризиком ускладнень як для матері, так і для дитини. Ризик вад розвитку плоду і смертності у 2 рази та в 5 разів відповідно вище, ніж у загальній популяції. На ранніх термінах вагітності гіперглікемія, як тератогенний фактор, призводить до фетоплацентарної недостатності за деякими даними у 100% випадків, до макросомії та діабетичної фетопатії у 40-88%. Також наявність надлишкової маси тіла та ожиріння ускладнюють ведення даної групи пацієнток, впливаючи на формування макросомії та діабетичної фетопатії. При макросомії перинатальна захворюваність і смертність вища у 5-10 разів, ніж у загальній популяції. Цими факторами зумовлені такі високі показники незадовільних перинатальних виходів. Одними з найбільш клінічно значущих ускладнень вагітності при ЦД є гіпертензивні, такі як ГАГ та прееклампсія. Частота їх при ЦД в 2-4 рази вище, ніж у популяції і становить 12,8-20% [68; 109].

Дослідження гіперглікемії та несприятливих наслідків вагітності прагнуло забезпечити доказову базу для визначення ризику ГД, і його результати були опубліковані в 2008 році. Це велике міжнародне проспективне обсерваційне дослідження оцінювало взаємозв'язок між рівнями глюкози на 75 г 2-годинному тесті на толерантність до глюкози, проведеному на 24-32 тижні вагітності (середній термін вагітності 27,8 тижнів) у понад 25 000 вагітних жінок з первинними перинатальними

захворюваннями: первинний кесарів розтин, неонатальна гіпоглікемія та С-пептид сироватки пуповинної крові. Вторинними наслідками були прееклампсія, передчасні пологи (до 37 тижнів вагітності), дистоція плечового суглоба або родова травма, гіпербілірубінемія та госпіталізація новонародженого у відділення інтенсивної терапії. Результати показали безперервну позитивну лінійну залежність між голодуванням матері; 1- та 2-годинний рівень глюкози в плазмі, отриманий у тесті на толерантність до глюкози, нижчий за той, який був діагностичним діабетом поза вагітністю; та ризик первинних результатів [68].

Існує кілька різних підходів до скринінгу та тестування для діагностики ГД у всьому світі. IADPSG і BOOZ рекомендують універсальне тестування всіх вагітних жінок на терміні вагітності від 24 до 28 тижнів із застосуванням 75 г 2-годинного тесту на толерантність до глюкози [67; 109]. Ці переглянуті рекомендації були в основному схвалені кількома організаціями, включаючи ADA, Ендокринне товариство, Міжнародну федерацію гінекології та акушерства, Австралазійську асоціацію діабету під час вагітності, Японське діабетичне товариство, Міністерство Здоров'я Китаю та Європейську раду гінекології та акушерства.

Національні інститути охорони здоров'я не схвалили рекомендації IADPSG, посилаючись на очікуване збільшення поширеності ГД, вартості та втручання в контексті відсутності доказів пов'язаного покращення перинатальних результатів. Національні інститути здоров'я продовжують рекомендувати 2-етапний підхід до тестування, з початковим скринінгом для всіх жінок і тими, у кого скринінг позитивний, з переходом до діагностичного 100-г 3-годинного тесту на толерантність до глюкози [105]. Рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та догляду Великобританії (NICE) рекомендують вибірковий підхід до скринінгу, згідно з яким жінкам із факторами ризику ГД рекомендовано пройти діагностичне 75-г 2-годинний тест на толерантність до глюкози на 26–28 тижні вагітності [73]. Кілька інших європейських органів також наразі рекомендують селективний скринінг на основі факторів ризику, коли тільки жінки, які відповідають певним критеріям

високого ризику, переходять до діагностичного тесту на толерантність до глюкози, навіть якщо застосовуються діагностичні критерії IADPSG для ГД [12].

Важливо враховувати збільшення поширеності ГД, пов'язане з діагностичними критеріями IADPSG, у контексті зростання частоти порушення толерантності до глюкози, діабету 2 типу та ожиріння серед молодих людей і жінок репродуктивного віку [34]. Наприклад, майже 18% учасників дослідження HAPO відповідали б діагностичним порогам IADPSG для ГД. Для порівняння, частота переддіабету у дорослих у США віком від 20 до 44 років становить >29% [27].

Відсутність рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які б оцінювали результати у жінок з діагнозом ГД на основі критеріїв IADPSG і клінічної значущості лікування менших ступенів гіперглікемії, залишаються суперечливими [36]. Декілька ретроспективних досліджень показали, що жінки з діагнозом ГД за критеріями IADPSG, але які раніше класифікувалися як такі, що мають нормальну толерантність до глюкози, як і раніше мали підвищений ризик акушерських ускладнень та ускладнень у новонароджених, включаючи гестаційну гіпертензію, преєклампсію, кесарів розтин, макросомію, дистопії плеча та госпіталізації новонароджених у відділення інтенсивної терапії порівняно з жінками з нормальною толерантністю до глюкози [20].

Ступінь користі від лікування жінок із ГД, визначений діагностичними критеріями IADPSG, ще належить визначити. Потенційна користь впливає з лікування материнської гіперглікемії, описаної в інтервенційних дослідженнях ACHOIS і MFMU [35; 64], згідно з якими рівні глюкози у матері збігаються з пороговими значеннями, рекомендованими IADPSG. Слід зазначити, що існують відмінності в цих 2 дослідженнях щодо діагностичних критеріїв, які використовуються для визначення ГД та когортних характеристик (наприклад, жінок виключали з дослідження MFMU, якщо вони мали патологічний скринінговий тест на глюкозу до 24 тижнів вагітності або

попередній ГД), і, отже, можливість узагальнення цих результатів у жінок з діагнозом ГД на основі критеріїв IADPSG залишається спірною.

Більшість міжнародних рекомендацій нині рекомендують раннє допологове тестування для жінок із високим ризиком для виявлення жінок із ГЦД. Це призвело до більшого виявлення менших ступенів гіперглікемії нижче порогу, діагностованих до 24 тижнів вагітності або раннього ГД. Дослідження у жінок з ГЦД показали, що від 27% до 66% ГЦД можна виявити на ранніх термінах вагітності залежно від популяції, а також від використовуваних критеріїв скринінгу та діагностики [100].

Нещодавні дослідження, що оцінюють взаємозв'язок між материнською глікемією та траєкторіями росту плода, підтверджують ранній вплив материнської глікемії на надлишковий ріст плода та ожиріння до діагностики стандартного ГД на 24 тижні вагітності. Багатоетнічне проспективне когортне дослідження в США за участю 2458 жінок, які були зараховані на термін від 8 до 13 тижнів вагітності, включало 107 (4,4%) жінок із ГЦД [65]. ГД був пов'язаний зі збільшенням передбачуваної ваги плода з 20 тижнів вагітності, яке стало значним на 28 тижні вагітності. Подібним чином Совіо та інші показали, що надмірний ріст плода відбувався між 20-28 тижнями вагітності, до діагностики ГЦД, особливо серед жінок з вищим індексом маси тіла [ІМТ (кг/м²)] [94]. Індійське дослідження також показало, що надмірне підшкірне ожиріння живота було вперше виявлено на 20 тижні вагітності, принаймні за 4 тижні до діагностики ГД. Раннє надмірне ожиріння зберігалось, незважаючи на коригування віку матері, ІМТ, статі плоду та гестаційного віку, і залишалось вищим на 32 тижні вагітності [106].

Наразі немає консенсусу щодо бажаного підходу до тестування або діагностичних глікемічних порогів для раннього ГД. IADPSG рекомендує діагностувати ранній ГЦД на основі рівня глюкози натще від 5,1 ммоль/л до 6,9 ммоль/л (92-124 мг/дл), що відповідає діагностичному порогу глюкози натще для стандартного ГЦД. Корисність одноразового вимірювання рівня глюкози натщесерце для ранньої діагностики ГЦД вимагає розгляду. По-перше, переданалітична варіація обробки глюкози, особливо в умовах одного

вимірювання глюкози, є основною проблемою для діагностичної точності ГД. По-друге, рівень глюкози натщесерце у матері знижується в першому триместрі, найбільш виражений між 6 і 10 тижнями вагітності (середнє зниження рівня глюкози 0,11 ммоль/л (1,98 мг/дл)), тоді як дослідження незмінно показують, що ранній рівень глюкози натще погано прогнозує ГЦД на 24-28 тижні вагітності, що призводить до потенційної гіпердіагностики ГЦД [33]. У Китаї ранній рівень глюкози натще від 6,1 ммоль/л до 6,9 ммоль/л (110-124 мг/дл) найкраще відповідав пізнішому діагнозу ГЦД [114], але це потребує подальшої перевірки.

ВООЗ рекомендує такі ж діагностичні порогові значення глюкози тесту на толерантність до глюкози для ГД на ранніх термінах вагітності, як і ті, що отримані з NPO IADPSG. Проте прогностичне значення цих рівнів глюкози на ранніх термінах вагітності ще належить встановити. Інші запропонували поріг ризику гемоглобіну A1c (HbA1c), заснований головним чином на доказах того, що ранній рівень HbA1c $\geq 5,9\%$ (41 ммоль/моль) виявив усі випадки і передбачив несприятливий результат вагітності в когорті новозеландців [55]. Проте дослідження в інших когортах виявили, що хоча підвищений HbA1c на ранніх термінах вагітності є високоспецифічним, йому бракує чутливості для визначення гіперглікемії та певних перинатальних ускладнень, без явної користі від лікування жінок з HbA1c від 5,7% до 6,4%. (39-46 ммоль/моль) на ранніх термінах вагітності [85].

Незважаючи на відсутність чіткості діагностики раннього ГЦД, все більше доказів свідчать про те, що жінки з раннім ГЦД належать до групи високого ризику. Ранні дослідження також повідомляли про гірші результати вагітності та підвищення резистентності до інсуліну на ранніх стадіях ГЦД, але були збентежені включенням жінок з прегестаційним діабетом. Перше велике ретроспективне когортне дослідження показало, що жінки, у яких був діагностований та пролікований ГЦД на ранніх стадіях, особливо ті, у кого діагностований у першому триместрі, були більш інсулінорезистентними та мали значно більший ризик акушерських ускладнень та ускладнень у новонароджених порівняно з жінками, яким діагностовано та лікували ГЦД з

24 тижнів вагітності [100]. Про підвищений ризик перинатальної смертності та вроджених аномалій також повідомлялося у нащадків жінок з раннім ГЦД, причому деякі дані демонструють, що 5% жінок з раннім ГЦД мають аномальні ехокардіограми плода. Нещодавній мета-аналіз 13 когортних досліджень показав більшу перинатальну смерть серед жінок із раннім ГЦД порівняно з жінками з пізнім діагнозом ГЦД, незважаючи на лікування [59].

Нещодавнє дослідження, яке оцінювало патофізіологічні характеристики жінок із діагностованим ГЦД у середньому на 16 тижні вагітності порівняно з жінками, яким діагностували на 24 тижні вагітності за допомогою діагностичних критеріїв IADPSG, показало, що жінки з раннім ГЦД мали нижчу чутливість до інсуліну, навіть після врахування ІМТ матері [23]. Згідно з патофізіологією ГЦД, у жінок як з раннім, так і зі стандартним ГЦД було виявлено порушення функції β -клітин підшлункової залози. Ці дані підкреслюють фенотипові відмінності ГЦД, зокрема на основі часу встановлення діагнозу та ступеня гіперглікемії [99].

Ключовою проблемою є поточна відсутність високоякісних доказів того, що діагностика та лікування раннього ГЦД покращує результати вагітності. Нещодавнє велике дослідження у Сполучених Штатах, що оцінювало раннє тестування на ГЦД у 962 жінок з ожирінням, включало аналіз підгруп жінок, у яких був діагностований ГЦД та які отримували лікування на основі двоетапного підходу до тестування [50]. Середній гестаційний вік при діагностиці ГЦД був подібним до $24,3 \pm 5,2$ тижня для групи раннього скринінгу порівняно з $27,1 \pm 1,7$ тижня в групі звичайного скринінгу. Не було різниці в результатах вагітності, хоча первинний комплексний перинатальний результат (макросомія, первинне кесарів розтин, гестаційна гіпертензія, прееклампсія, гіпербілірубінемія, дистоція плеча та неонатальна гіпоглікемія) був незначно вищим у групі раннього скринінгу (56,9% проти 50,8%; $P = 0,06$). Потреба в інсулінотерапії була майже в 4 рази вищою, тоді як термін вагітності на момент пологів був нижчим ($36,7$ проти $38,7$ тижнів вагітності; $p = 0,001$) у жінок з раннім ГЦД. В аналітичному аналізі дослідження Lifestyle in Pregnancy [107] не було виявлено різниці в результатах вагітності між жінками,

рандомізованими для втручання у спосіб життя ($n = 36$) або стандартного лікування ($n = 54$) на ранніх термінах вагітності.

Основною проблемою сучасної діагностики ГЦД є оптимізація преаналітичної обробки та вимірювання рівня глюкози в плазмі матері для забезпечення діагностичної точності. Це включає оптимізацію обробки зразків і мінімізацію будь-якої аналітичної помилки. Рекомендації Американської асоціації клінічної хімії (ААСС) і ADA щодо лабораторних досліджень при цукровому діабеті рекомендують збирати глюкозу плазми в пробірки з фторидом натрію з негайним розміщенням у суспензії з льодом і центрифугуванням протягом 30 хвилин [91]. Пробірки з цитратом рекомендуються як альтернатива, якщо раннє центрифугування неможливе. Ці стандарти важливі, оскільки основним джерелом преаналітичного вимірювання рівня глюкози в пробірках з фторидом натрію є гліколіз еритроцитами та лейкоцитами, який за кімнатної температури знижує рівень глюкози перед центрифугуванням зі швидкістю від 5% до 7% на годину [$\sim 0,6$ ммоль/Л (10 мг/дл)]. Через 1 годину цей ступінь зниження рівня глюкози перевищує загальний поріг аналітичної помилки для глюкози, заснований на біологічних варіаціях [26].

Нещодавні дослідження показали, що варіабельність преаналітичного перероблення глюкози тесту на толерантність до глюкози сильно впливає на поширеність ГЦД [79]. Реалізація рекомендацій ААСС/ADA у когорті Великобританії призвела до вищих середніх концентрацій глюкози та збільшення виявлення ГЦД у 2,7 рази на основі критеріїв IADPSG порівняно зі стандартною практикою зберігання пробірок із фторидом натрію при кімнатній температурі та відстрочення центрифугування до збирання всіх зразків [38]. Це підвищення частоти діагностики ГЦД було повністю пов'язане з контролем гліколізу.

1.4. Профілактика гестаційного діабету

Сучасний підхід до ГЦД включає все більше вивчення моделей прогнозування ризику ранньої вагітності та керування ризиками [96].

Традиційний підхід із застосуванням подвійних клінічних факторів ризику для виявлення жінок із високим ризиком на ранніх термінах вагітності обмежений низькою чутливістю та специфічністю. Дослідження показують, що скринінг на основі клінічних факторів ризику не дозволяє виявити від 10% до понад 30% жінок із ГЦД. Дослідження The Pregnancy Outcome for Women with Pregestational Diabetes Along the Irish Atlantic Seaboard показало, що поширеність жінок із ГЦД, які не мали факторів ризику, була низькою, коливаючись від 2,7% до 5,4%. Однак, незважаючи на відсутність факторів ризику, ці жінки з ГЦД мали більше ускладнень вагітності, ніж із нормальною толерантністю до глюкози [13]. Таким чином, лише клінічні фактори ризику не є прогностичним фактором ризику ГЦД для всіх жінок. Незважаючи на те, що в підходах до оцінки клінічного ризику спостерігається деяке покращення точності прогнозування для ГЦД, у досліджах повідомлялося про більші покращення завдяки багатфакторному прогнозуванню ризику та математичним або комп'ютерним моделям, що поєднують клінічні фактори ризику та біомаркери [101].

Біомаркери визначаються як біологічне спостереження, яке замінює та ідеально прогнозує ГЦД [10]. Відкриття та застосування біомаркерів для раннього виявлення стало головним напрямком досліджень. Однак деякі біомаркери є достатньо специфічними для клінічного застосування. Більшість нових біомаркерів, потенційно корисних для прогнозування ГЦД, беруть участь у патофізіологічних шляхах, пов'язаних із резистентністю до інсуліну, дисліпідемією та діабетом 2 типу, але часто опосередковуються ожирінням матері. Моделі раннього прогнозування ризику вагітності для ГД, що поєднують клінічні фактори ризику та біомаркери, включали різні показники материнської глюкози, ліпідів, адипокінів, маркерів запалення та прагматичних маркерів скринінгу анеуплоїдії та прееклампсії з продуктивністю моделі. Обмеження клінічного застосування нових біомаркерів і ефективності моделі включають неоднорідність у підході до тестування ГЦД і когортних характеристик, потенційну переоцінку ефективності моделі через надмірне пристосування даних до індексної

досліджуваної популяції, відсутність зовнішніх досліджень клінічної перевірки та обмежені нормативні вказівки щодо валідації аналізів біомаркерів [3].

1.5. Лікування гестаційного діабету

Сучасні зміни у виявленні та лікуванні ГЦД були пов'язані з результатами ваги новонароджених при народженні та ожиріння, майже порівнянними з фоновою популяцією материнств у розвинених країнах.

Нещодавній огляд повідомив, що лікування ГЦД, включаючи дієтичне втручання та інсулінотерапію, зменшило сукупний результат перинатальної захворюваності (смерть, дистоція плечового суглоба, переломи кісток і параліч нервів) на 68% порівняно зі звичайним лікуванням. Лікування також було пов'язане зі зменшенням макросомії, прееклампсії, але збільшенням кількості госпіталізації новонароджених у відділення інтенсивної терапії [4].

Основною метою лікування ГЦД є досягнення нормоглікемії у матері, оскільки докази свідчать стверджує, що надмірний ріст плоду можна послабити, підтримуючи майже нормальний рівень глюкози [14]. Основою цього підходу є лікувальне харчування. Враховуючи, що вуглеводи є основним визначальним фактором рівня глюкози у матері після прийому їжі, сучасна дієтична практика спрямована на зміну якості вуглеводів (глікемічного індексу) [82]. Оригінальний харчовий підхід для ГД знизив загальне споживання вуглеводів до 33-40% від загального споживання енергії (EI) і був пов'язаний зі зниженням постпрандіальної глікемії та надмірним ростом плода. Останні дані свідчать про те, що більш високе споживання та якість вуглеводів (нижчий глікемічний індекс) між 60% і 70% EI також може обмежити материнську гіперглікемію [11]. Тим не менш, залишається обмежена кількість даних, які підтверджують певне дієтичне втручання при ГЦД. Мета-аналіз показав, що покращення якості харчування (модифіковане

дієтичне втручання, визначене як дієтичне втручання, відмінне від звичайного, що використовується в контрольній групі) після діагностики ГЦД, незалежно від конкретного дієтичного підходу, поліпшення глікемії матері натще і після прийому їжі, а також зниження потреб у фармакотерапії, ваги при народженні та макросомії [112].

Тому наразі рекомендують діапазон споживання вуглеводів від 33% до 55%. Дослідження показали покращення результатів вагітності при ГЦД як з низьким вмістом вуглеводів (42%), так і з високим вмістом вуглеводів (55%) [66]. Рекомендації MOM рекомендують споживання вуглеводів не менше 175 г/день і загальне щоденне споживання калорій від 2000 до 2500 кКал під час вагітності. ACOG рекомендує дієту з низьким вмістом вуглеводів (33-40%) [6]. Однак ADA висловила занепокоєння щодо відповідного більш високого споживання жиру матір'ю, впливу ліпідів на плід і надмірного росту в результаті зниження споживання вуглеводів і скасувала спеціальні дієтичні рекомендації для GDM у 2005 році [8].

Враховуючи, що материнська глюкоза в першу чергу підтримує ріст плоду та розвиток мозку, теоретично, якщо в раціоні матері занадто мало вуглеводів, градієнт глюкози між матір'ю та плодом може бути порушений. Проблеми безпеки, пов'язані з дієтами з низьким вмістом вуглеводів, включають потенційний ризик підвищеного впливу материнських кетонів на плід і дефіцит поживних мікроелементів [69; 93]. Дослідження *in vitro* показали, що кетони пригнічують поглинання глюкози трофобластом, ставлячи під загрозу перенесення глюкози через плаценту.

Рекомендується вимірювання рівня глюкози натще та після прийому їжі з визначенням рівня глюкози через 1 або 2 години після прийому їжі. у жінок з ГЦД. Рівень глюкози через 1 годину після прийому їжі наближається до пікового відхилення глюкози під час вагітності у жінок без діабету та у жінок з діабетом 1 типу. Дослідження показали, що піковий рівень глюкози через 1 годину після прийому їжі корелює з рівнем інсуліну в амніотичній рідині, що свідчить про гіперінсулізм плода і з окружністю живота плода у жінок з діабетом 1 типу [62].

Традиційно інсулін є найкращим методом лікування ГЦД, якщо рівень глюкози у матері залишається підвищеним під час лікування лікувальним харчуванням. Залежно від цільових показників, приблизно 50% жінок із ГЦД призначають інсулінотерапію для підтримки нормоглікемії, з комбінацією вечірнього інсуліну середньої дії, якщо рівень глюкози натще підвищений, і інсуліну швидкої дії під час їжі, якщо є показання. Додатковий денний інсулін середньої дії також може знадобитися для контролю гіперглікемії перед обідом або перед обідом [87].

Зменшення доз інсуліну в третьому триместрі може просто відобразити фізіологічне підвищення чутливості матері до інсуліну, що спостерігається на цій стадії вагітності [70]. Однак значне зниження дози інсуліну, повторна гіпоглікемія у матері та/або уповільнення росту плода або прееклампсія можуть вказувати на патофізіологічну плацентарну недостатність [76], що впливає на терміни пологів та інтенсивність акушерського моніторингу.

Фактори ризику для інсулінотерапії включають ранню діагностику ГЦД, характер і ступінь підвищення діагностичних порогів рівня глюкози та етнічну приналежність [108]. Інші фактори ризику, включаючи гестаційний вік і рівень HbA1c на момент діагностики ГЦД, ІМТ та сімейний анамнез діабету, становлять лише 9% ризику, пов'язаного з інсулінотерапією. Нещодавнє австралійське дослідження показало, що вік матері > 30 років, сімейний анамнез діабету, ожиріння до вагітності, попередній ГЦД, рання діагностика ГЦД, рівень глюкози натще $\geq 5,3$ ммоль/л (96 мг/дл) і HbA1c $\geq 5,5\%$ (37 ммоль/дл) на момент встановлення діагнозу всі були незалежними предикторами інсулінотерапії. Використання інсуліну також можна оцінити відповідно до кількості наявних предикторів, причому до 93% жінок із 6–7 предикторами використовують інсулінотерапію порівняно з менш ніж 15% жінок із 0–1 предикторами [17].

Варіанти пероральної фармакотерапії включають глібурид і метформін. Пероральна фармакотерапія пов'язана з покращеною економічною ефективністю, відповідністю та прийнятністю порівняно з інсулінотерапією. Однак існують проблеми щодо ефективності та безпеки, особливо в

довгостроковій перспективі, і тому інсуліну зазвичай надають перевагу як фармакотерапії першої лінії після втручання у спосіб життя [89].

Глібурид зазвичай призначають як терапію першої лінії для ГЦД у Сполучених Штатах. У великому ретроспективному дослідженні в США за участю майже 111 000 жінок із ГЦД, у якому 4982 жінки отримували лікування глібуридом, а 4191 – інсуліном, повідомлено, що глібурид був пов'язаний із підвищеним ризиком неонатальних ускладнень, включаючи госпіталізацію новонароджених у відділення інтенсивної терапії, респіраторні захворювання, дистрес-синдром, гіпоглікемію, родову травму порівняно з інсулінотерапією. Незважаючи на те, що трансплацентарний перехід глібуриду до плоду дуже варіабельний, він може досягати 50-70% концентрації в плазмі матері, потенційно спричиняючи пряму стимуляцію виробництва інсуліну у плода [30].

Застосування метформіну продовжує зростати, однак його використання залишається суперечливим через потенційні занепокоєння щодо ефектів довгострокового метаболічного програмування передачі метформіну плоду через плаценту, оскільки деякі дослідження свідчать про однакові концентрації метформіну в плазмі крові матері та плода. Нащадки жінок із ГСД, які отримували метформін, також демонструють прискорений постнатальний ріст у віці від 18 до 24 місяців (2 дослідження; $n = 411$; середня різниця у вазі 440 г), що призводить до вищого ІМТ від 5 до 9 років (3 дослідження; $n = 520$; середня різниця ІМТ $0,78 \text{ кг/м}^2$) [103].

Нещодавно невелике дослідження (104 пацієнтів) припустило, що глібурид і метформін давали порівнювані результати з точки зору материнської глікемії та перинатальних наслідків. Успішність лікування після терапії другої лінії (перорально) була вищою в когорті метформіну (першої лінії) порівняно з когортою глібуриду (87% проти 50%; $p = 0,03$), що свідчить про те, що метформін може бути кращою терапією першої лінії. Загалом, більшість жінок потребували або комбінації метформіну та глібуриду для досягнення глікемічного контролю та/або заміни пероральної терапії першої лінії через гіпоглікемію та шлунково-кишкові побічні ефекти, що свідчить про

те, що жоден препарат сам по собі не буде ефективним у більшості жінок із ГЦД. Ефективність комбінованої пероральної фармакотерапії становила 89%, лише 11% жінок потребували терапії третьої лінії інсуліном [71]. Однак вплив подвійної пероральної терапії, що проходить через плаценту, на довгострокове потенційне програмування плода через їх вплив на клітинний метаболізм, глюконеогенез у печінці та чутливість до інсуліну (метформін) [90] і гіперінсулінемію плода (глібурид) невідомий [15].

До однієї третини жінок із ГЦД, діагностованим за критеріями до IADPSG, матимуть рівні глюкози, що відповідають діабету або передіабету за результатами післяпологового тестування через 6–12 тижнів [56]. Таким чином, для підтвердження рівня глюкози у матері рекомендується повторний тест або глюкоза натщесерце вже через 6–12 тижнів після пологів. Лише близько 25% жінок проходять тестування на даний момент часу, а відповідність тестуванню після пологів становить від 23% до 58%. У жінок із ГЦД із надмірною вагою або ожирінням зниження ІМТ між вагітністю $\geq 2,0$ кг/м² знижує ризик наступного ГЦД на 74% [41]. У довгостроковій перспективі жінки повинні проводити регулярну оцінку кардіометаболічного здоров'я та оптимізувати спосіб життя, щоб зменшити підвищений ризик діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань [19]. До 74% жінок з ожирінням і попереднім ГЦД розвивають діабет 2 типу порівняно з <25% жінок, які досягли нормального ІМТ після пологів після ГЦД. Програма профілактики діабету продемонструвала, що зміна способу життя та терапія метформіном покращують чутливість до інсуліну та зберігають функцію β -клітин у жінок з попереднім ГЦД [9]. Таким чином, рання профілактика діабету 2 типу після ГД є важливим компонентом сучасної парадигми виявлення та лікування ГЦД.

Таким чином, ГЦД є одним із найпоширеніших ускладнень вагітності, поширеність якого зростає у всьому світі. Діагностика ГЦД є важливою, оскільки лікування зменшує перинатальні ускладнення та ризик мертвонародження. Незважаючи на переваги виявлення та лікування ГЦД, більша частина поточного (короткострокового) підходу до діагностики та

лікування ГЦД залишається спірною. Ці відмінності ускладнюють інтерпретацію та застосування даних випробувань, перешкоджаючи єдиному стандартному міжнародному підходу до ГЦД.

Останні дані вказують на майже нормальну вагу при народженні та результати материнства у жінок з ГЦД на основі сучасних критеріїв IADPSG у розвинених країнах, демонструючи, що навіть лікування легшої материнської гіперглікемії покращує результати вагітності. Однак більшість випадків ГЦД трапляється в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, де перинатальні ризики набагато вищі, а універсальне одноетапне тестування може бути більш практичним. Існують обмежені дані РКД, щоб керувати діагностикою та лікуванням у цій ситуації, і терміново потрібні додаткові докази. У розвинутих країнах головна проблема, ймовірно, стосується здебільшого жінок групи високого ризику, які залишаються без обстеження (пов'язаних із такими факторами, як нижчий соціально-економічний статус та вищий ІМТ) і мають найвищий ризик мертвородження.

Передумови для різних діагностичних критеріїв ГЦД є інформативними, оскільки демонструють, що жоден підхід чітко не розділяє групи ризику. Існує безперервний ризик розвитку ГЦД, який залежить як від часу, так і від ступеня гіперглікемії матері. Це підкреслює складність визначення абсолютних порогових значень глюкози в один момент під час вагітності для діагностики ГЦД і ще більше ускладнюється варіаціями вимірювання глюкози через преаналітичну обробку глюкози та проблеми з відтворюваністю.

Ускладнення ГЦД дійсно можуть бути більшими залежно від тяжкості материнської глікемії та пов'язаних судинних факторів ризику. Зростання поширеності ГЦД значною мірою відображає погіршення метаболічного стану здоров'я, включаючи переддіабет і ожиріння у жінок репродуктивного віку. Таким чином, клінічний фокус ГЦД має терміново перейти до стратегій ранньої постнатальної профілактики, щоб зменшити прогресування ГЦД до діабету 2 типу та вирішити довгострокові кардіометаболічні ризики матері та нащадків після ГЦД за допомогою підходу моніторингу протягом життя.

РОЗДІЛ 2

КОНТИНГЕНТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження було проведено серед 30 жінок репродуктивного віку з одноплідною вагітністю, які були зареєстровані у період з червня по вересень 2023 року. Перед вибором учасниць дослідження нами були виключені жінки з хронічними захворюваннями (наприклад, гіпертонією, діабетом або хронічним нефритом), інфекційними захворюваннями, відсутніми значеннями гематологічних параметрів до 13 тижнів вагітності, та жінками, які не пройшли стандартний пероральний тест на толерантність до глюкози (OGTT) на 24-28 тижнях вагітності.

Загальний та біохімічний аналіз крові дозволяє отримати широке та об'єктивне уявлення про функціонування органів та всього організму в цілому, а також встановити їхній функціональний стан. Дослідження проводилися на геманалізаторі «Micro CC-20Plus» (рис 1.1).



Рис. 2.1. Аналізатор «Micro CC-20Plus»

Пристрій має вбудовану систему контролю за якістю досліджень, можливість проведення термінових аналізів та автоматичне розведення зразків. Аналізатор має високу продуктивність даного класу приладів: 60 тестів на годину. Аналізатор виконує кондуктометричні, фотометричні методи.

Параметри крові включали кількість клітин крові (еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, включаючи нейтрофіли і лімфоцити) і концентрацію гемоглобіну, які були перевірені у зразках крові натщесерце, зібраних у першому триместрі та збережених при 4-8°C протягом 24 годин.

Правильна оцінка та диференціація різних форм клітин знаходяться у прямій залежності від технічного виконання попередніх процедур: взяття крові, техніки мікроскопування та методу фарбування. Для диференційованого підрахунку ретикулоцитів робляться мазки цільної крові безпосередньо в момент відбору проб без додавання антикоагулянтів.

Для отримання мазків високої оптичної якості необхідно використовувати готове чисте знежирене скло товщиною 1 мм. Краплю досліджуваної крові наносять на середину скла на відстані 2 см від краю. Шпатель або шліфоване скло поміщають в 1-2 мм від краплі під кутом 35-45°, рухають його трохи назад, щоб захопити кров, яка розтікається по ребру скла (шпателя), і потім легким рухом просувають вперед. Мазок повинен вийти досить довгим (3-4 см), червонуватого кольору, розташовуватися на 0,5-1 см від країв і закінчуватися «щіточкою».

При приготуванні мазка не слід сильно натискати на скло (шпатель), оскільки при цьому травмуються формені елементи крові. Насамперед страждають клітини еритроцитарного ряду, деформація яких призводить до помилкових результатів, ускладнюючи діагностику. Довжина та товщина мазка залежать від гематокриту та кількості крові, а також визначаються швидкістю руху розподільчої пластини, яка виставляється при калібруванні (рис 1.2).

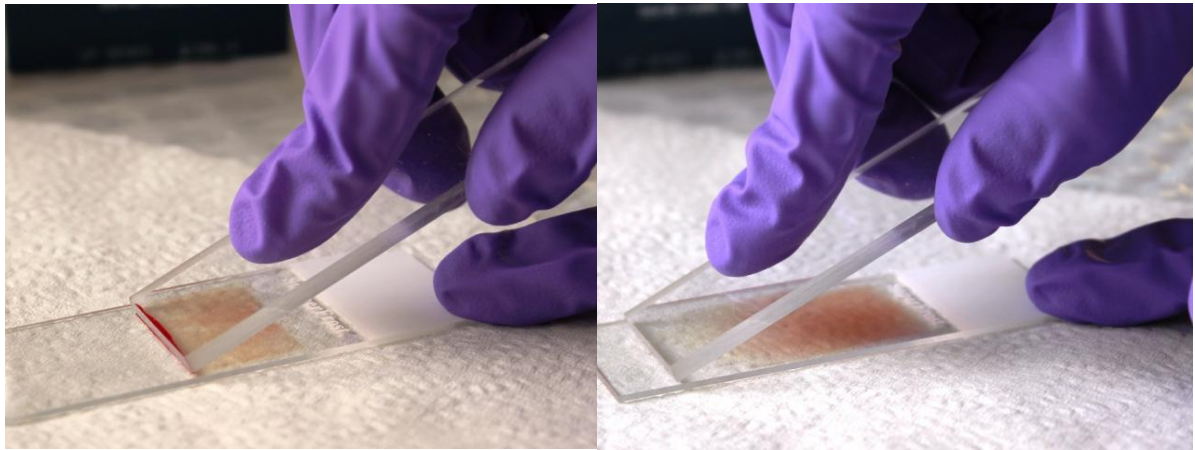


Рис. 2.2. Виготовлення мазка крові

Важливе значення має вивчення морфології клітин крові. Так, характерні зміни, що стосуються величини, форми, ступеня насичення еритроцитів гемоглобіном, підрахунок та оцінка тромбоцитів дають уявлення про вплив токсичних факторів на активність гемопоезу та сприяють виявленню різних патологій.

Мазки крові спочатку досліджували при малому збільшенні 100 і 200 (окуляр 10; об'єктиви 10 і 20 відповідно) для оцінки кількості клітин та виявлення кращого фрагмента для підрахунку формених елементів. Не слід дивитися клітини в кінцевому відділі препарату («щіточці»), оскільки там частіше зустрічаються деформовані клітини, краще відступити на 1-1,5 см від краю мазка. Траєкторію руху по мазку визначає гематолог, враховуючи попередній «сухий» перегляд при малому збільшенні. При нормальному монохромному розподілі використовують стандартну техніку перегляду: вважають кілька полів зору по краю мазка, потім повертаються до центру зубчастої траєкторії.

Підрахунок максимально точної кількості тромбоцитів здійснюється за допомогою камери Горяєва та методу Фоніо. Підрахунок тромбоцитів за Фоніо досить точний. Метод Фоніо є найзручнішим саме за автоматичного підрахунку. У мазку, підданому фарбуванню, вважають 1000 еритроцитів і всі тромбоцити [78].

Кількість лейкоцитів підраховували у камері Горяєва (традиційний метод). Для підрахунку лейкоцитів у камері Горяєва кров розводили у 20 разів 3% розчином оцтової кислоти. Для цього до пробірки за допомогою автоматичних піпеток послідовно вносили 0,4 мл (400 мкл) 3% розчину оцтової кислоти та 20 мкл крові. Через кілька хвилин отриманої суспензією лейкоцитів (еритроцити гемолізуються оцтовою кислотою) заповнювали камеру Горяєва та проводимо підрахунок кількості лейкоцитів у 100 великих (незаштрихованих) квадратах сітки Горяєва (рис. 1.3).

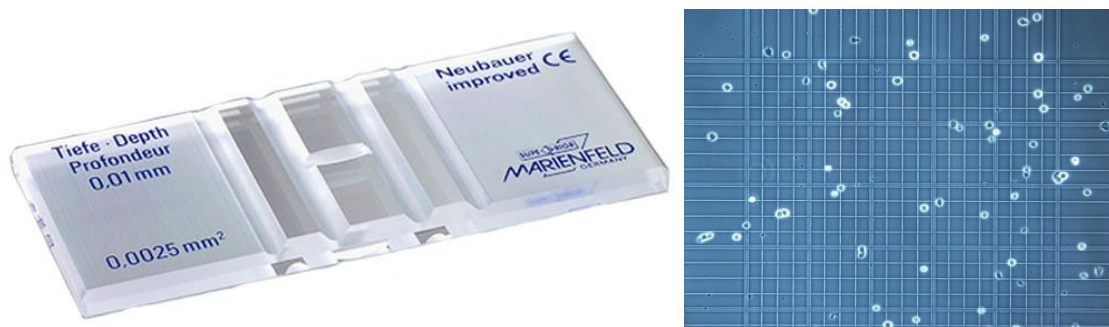


Рис. 2.3. Камера Горяєва

Підрахунок лейкоцитарної формули здійснювали у мазку крові під мікроскопом. У мазку крові різні види лейкоцитів розташовуються нерівномірно (моноцити та нейтрофіли – переважно вздовж верхнього та нижнього поздовжнього краю препарату, а лімфоцити – ближче до його центру). Під малим збільшенням мікроскопа знаходили край мазка крові поблизу «щіточки», що утворилася. У поздовжнього краю мазка наносили краплю імерсійної олії, після чого фокусували площину препарату, у полі зору визначали вид кожного лейкоциту, звертаючи увагу на розміри, забарвлення зернистості в цитоплазмі, форму та розміри ядра. Для лейкоцитарної формули потрібно підрахувати поспіль різних полях зору 100 (200) лейкоцитів. Підрахунок здійснювали по зигзагоподібній лінії («лінії Меандра»): 3-5 полів зору вздовж поздовжнього краю мазка, потім 3-5 полів зору під прямим кутом до середини мазка 1600, потім 3-5 полів зору паралельно краю і знову під

кутом 90° поверталися до краю мазка. Для полегшення підрахунку лейкоцитарної формули користувалися спеціальним лічильником.

Далі ми розрахували співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, що вказує на ступінь індивідуального запального навантаження. Співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів відображає баланс адаптивних імунних і запальних факторів в організмі людини.

Фізичні обстеження, попередня акушерська історія, лабораторні параметри та діагнози були витягнуті з електронної системи медичних записів. Інформація про фізичне обстеження містила зріст і вагу.

Рівень глюкози в крові натще – це визначення глюкози в крові вранці на голодний шлунок. Для цього потрібно, щоб пацієнт з вечора не вживав їжу, солодкі продукти (цукерки, соки, фрукти тощо), а вранці до сніданку потрібно здати кров із пальця на цукор. Якщо результат вищий $6,1$ ммоль/л, необхідно провести глюкозотолерантний тест. Глюкозотолерантний тест (цукрове навантаження) використовують для діагностики порушення вуглеводного обміну. Він дозволяє виявити пацієнтів, які в перспективі можуть захворіти на цукровий діабет. Для цього вимірюють рівень глюкози та інсуліну крові натще і через 2 години після прийому внутрішньо 75 г сухої глюкози, розчиненої в склянці води. Всмоктування в кров глюкози стимулює продукування інсуліну підшлунковою залозою, що призводить до поглинання глюкози тканинами та зниження рівня глюкози крові вже через 2 години після навантаження глюкозою. Якщо людина здорова, то рівень глюкози через 2 години рівень глюкози піднімається не менше до $7,8$ ммоль/л, у людей цукровим діабетом – більше $11,1$ ммоль/л. Значення $7,8$ ммоль/л – $11,1$ ммоль/л – позначають порушення толерантності до глюкози «Преддіабет». Рівень глюкози натще більше $7,0$ ммоль/л є діагностичним критерієм цукрового діабету. Проведення тесту протипоказане особам, у яких концентрація глюкози натще понад $11,1$ ммоль/л.

Гестаційний діабет діагностували, якщо принаймні одне значення концентрації глюкози в плазмі дорівнювало або перевищувало порогові значення $5,1$, $10,0$ і $8,5$ ммоль/л для значень натще, через 1 годину і через 2

години після навантаження глюкозою, відповідно, після виконання тесту на 24–28 тижні вагітності. Крім того, ми розрізнили вплив трьох підтипів гестаційного діабету: ізольована гіперглікемія натще (ІГН), ізольована гіперглікемія після навантаження (ІГПН) і комбінована гіперглікемія (КГ).

Серед 30 учасниць ми виявили 6 випадків гестаційного діабету (20%, включаючи ізольовану гіперглікемію натще (ІГН), ізольовану гіперглікемію після навантаження (ІГПН) і комбіновану гіперглікемію (КГ)) (рис. 2.1).

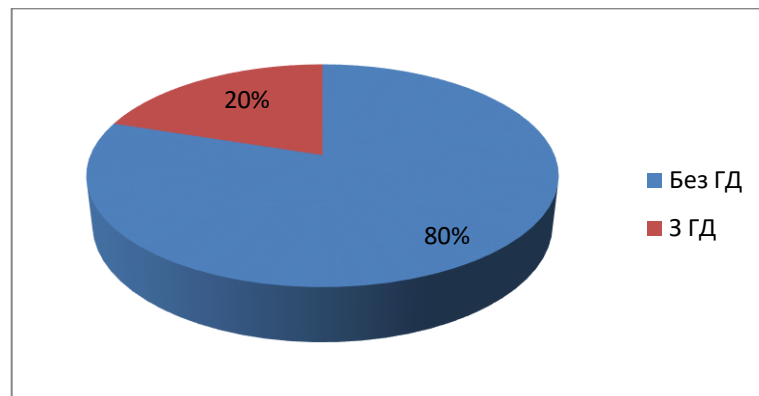


Рис. 2.4. Співвідношення вагітних жінок з та без гестаційного діабету

Для надання клінічних рекомендацій нормальні діапазони еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів у першому триместрі були визначені як 3,42-4,55 ($\times 10^{12}/л$), 116-139 (г/л), 5,7-13,6 ($\times 10^9/л$), 174–391 ($\times 10^9/л$), 3,61–10,19 ($\times 10^{12}/л$) і 1,1-3,6 ($\times 10^{12}/л$) відповідно. Зокрема нами був врахований вік, тиждень вагітності, індекс маси тіла (ІМТ) до 20 тижнів (<18,5, 18,5-23,9, 24,0-27,9, $\geq 28,0$), анамнез несприятливих наслідків вагітності та рівень глюкози в крові натще.

Отримані результати опрацьовували методами варіаційної статистики з визначенням середнього значення показника (M) та m - похибки середнього, за допомогою програми Microsoft Excel. Порівняння середніх показників здійснювали за допомогою критеріїв Стюдента та Манна-Уїтні. Визначали також кореляційний аналіз за Пірсоном. Відмінності вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) є поширеним розладом під час вагітності, що підвищує ризик несприятливих післяпологових ускладнень. Аналізуючи літературні джерела, ми встановили, що аномалії в гематологічних показниках відображають зростаючий рівень імунної дизрегуляції організму матері та підвищення в'язкості крові, що може відігравати певну роль у патофізіології ГЦД. Однак дані про зв'язок між декількома гематологічними параметрами на ранніх термінах вагітності та ГЦД неоднозначні. Хоча деякі епідеміологічні дослідження продемонстрували позитивний зв'язок між еритроцитами, лейкоцитами або гемоглобіном (Hb) на ранніх термінах вагітності та ГЦД [47].

Нами було проведене дослідження зв'язку між збільшенням параметрів крові на ранніх термінах вагітності та розвитком ГЦД, зібравши дані вагітних жінок у період з червня по вересень 2023 року. Середній вік досліджуваних становив $31,33 \pm 0,36$ років.

3.1. Аналіз параметрів крові досліджуваних з гестаційним діабетом та контрольної групи

У результаті поділу досліджуваних на контрольну групу та групу з гестаційним діабетом вікових відмінностей не встановлено ($p \geq 0,05$).

Встановлено, що у досліджуваних з гестаційним діабетом був вищий рівень глюкози в плазмі натще, порівняно з контрольною групою. Глюкоза плазми натще у вагітних жінок без гестаційного діабету становила $4,85 \pm 0,04$ ммоль/л, з гестаційним діабетом – $5,05 \pm 0,1$ ммоль/л (рис. 3.1), що відповідає нормі.

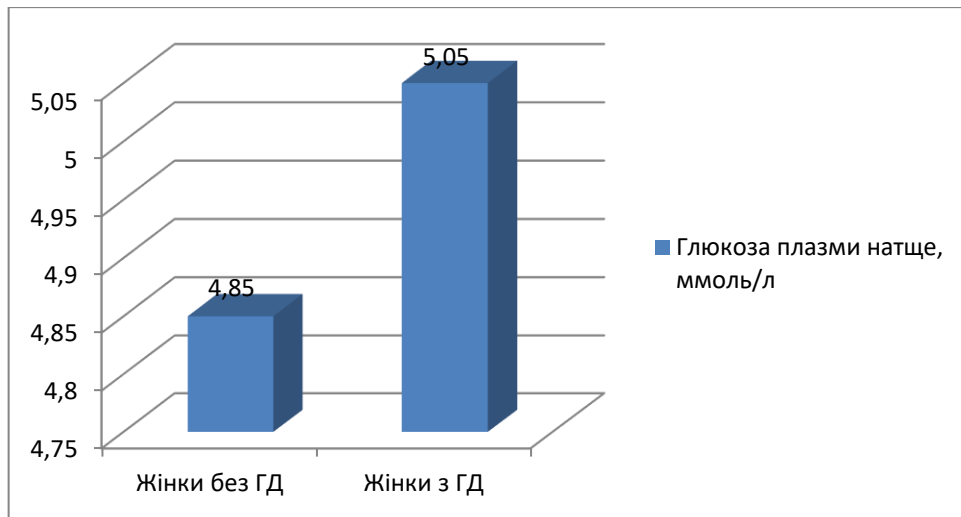
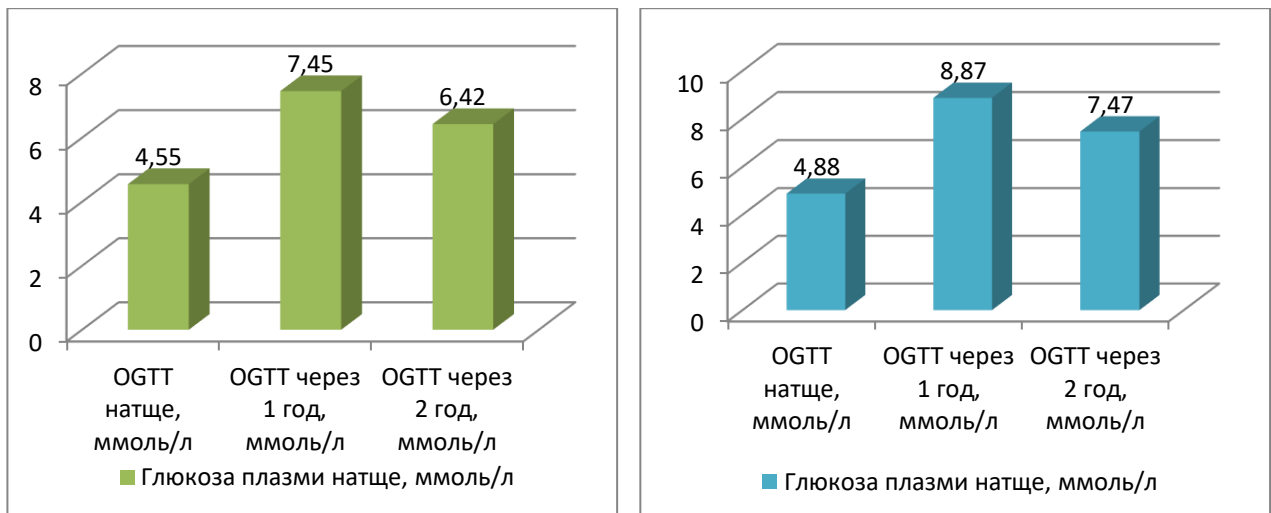


Рис. 3.1. Глюкоза плазми натще у вагітних жінок з та без гестаційного діабету

За результатами глюкозотолерантного тесту (OGTT) нами були отримані наступні результати. Рівень глюкози за OGTT натще у вагітних жінок без гестаційного діабету становив $4,55 \pm 0,04$ ммоль/л, через 1 годину – $7,45 \pm 0,18$ ммоль/л, через 2 години – $6,42 \pm 0,13$ ммоль/л. (рис. 3.2), що відповідає нормі.



А

Б

Рис. 3.2. Результати глюкозотолерантного тесту (OGTT) контрольної групи (А) та з гестаційним діабетом (Б)

Рівень глюкози за ОГТТ натще у вагітних жінок з гестаційним діабетом становив $4,88 \pm 0,13$ ммоль/л, через 1 годину – $8,87 \pm 0,5$ ммоль/л, через 2 години – $7,47 \pm 0,44$ ммоль/л. Рівень глюкози за ОГТТ натще відповідає норм, проте рівень глюкози через 1 та 2 години є вищим за норму.

Отже, хоча рівень глюкози плазми натще у вагітних жінок без гестаційного діабету та жінок з гестаційним діабетом незначно відрізнявся ($4,85 \pm 0,04$ ммоль/л та $5,05 \pm 0,1$ ммоль/л відповідно), показники глюкозотолерантного тесту (ОГТТ) у вагітних жінок з гестаційним діабетом є значно вищими, ніж у вагітних жінок без гестаційного діабету (табл.3.1)

Таблиця 3.1

Показники глюкозотолерантного тесту у вагітних жінок

Показники	Жінки без ГД (n = 24)	Жінки з ГД (n = 6)
Глюкоза плазми натще, ммоль/л	$4,85 \pm 0,04$	$5,05 \pm 0,1$
ОГТТ натще, ммоль/л	$4,55 \pm 0,04$	$4,88 \pm 0,13$ *
ОГТТ через 1 год, ммоль/л	$7,45 \pm 0,18$	$8,87 \pm 0,5$ *
ОГТТ через 2 год, ммоль/л	$6,42 \pm 0,13$	$7,47 \pm 0,44$ *

Примітка: * - статистично достовірні відмінності показника ($p \leq 0,05$)

Параметри крові в першому триместрі, включаючи еритроцити, гемоглобін, тромбоцити, лейкоцити, нейтрофіли, лімфоцити, співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, були вищими у жінок з гестаційним діабетом, ніж у жінок без гестаційного діабету (Додатак А). Еритроцити у вагітних жінок без гестаційного діабету становили $4,14 \pm 0,05 \cdot 10^{12}/л$, з гестаційним діабетом – $4,32 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$ (рис. 3.3), що відповідає нормі.

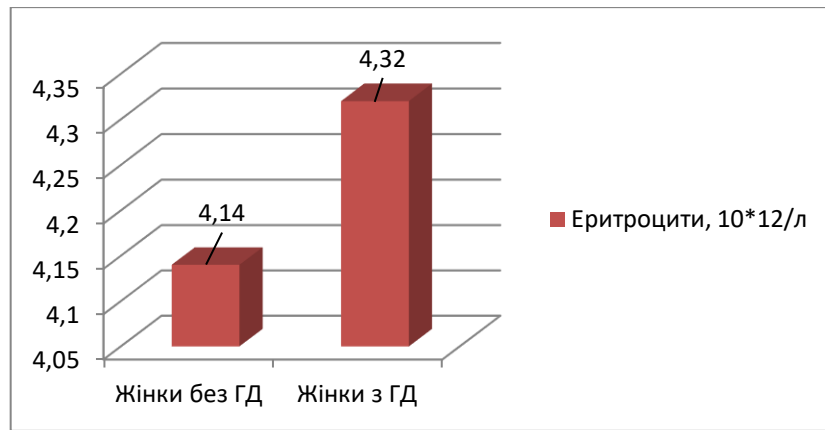


Рис. 3.3. Еритроцити у вагітних жінок з та без гестаційного діабету

Гемоглобін у вагітних жінок без гестаційного діабету становив $126,28 \pm 0,98$ г/л, з гестаційним діабетом – $130,02 \pm 2,4$ г/л (рис. 3.4), що відповідає нормі.

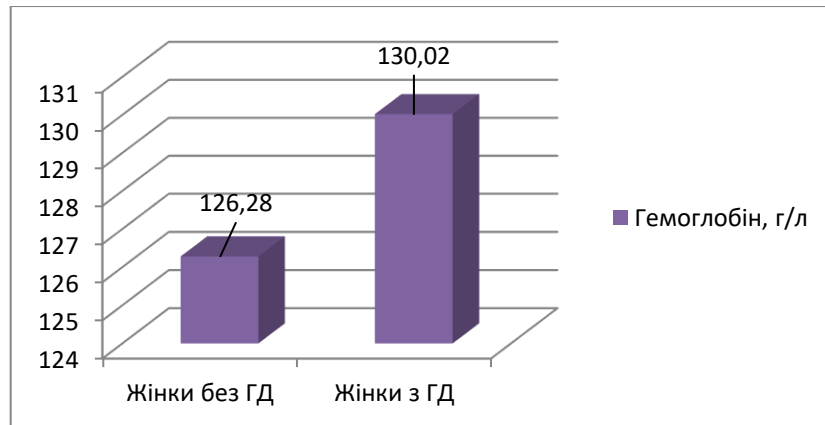


Рис. 3.4. Гемоглобін у вагітних жінок з та без гестаційного діабету

Тромбоцити у вагітних жінок без гестаційного діабету становили $231,56 \pm 6,62$ $10^9/л$, з гестаційним діабетом – $258,76 \pm 15,78$ $10^9/л$ (рис. 3.5), що відповідає нормі.

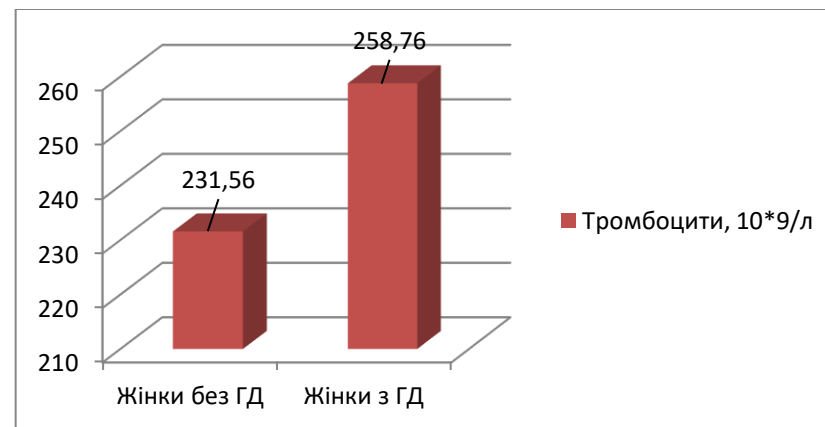


Рис. 3.5. Тромбоцити у вагітних жінок з та без гестаційного діабету

Кількість лейкоцитів у вагітних жінок без гестаційного діабету становила $8,42 \pm 0,17 \cdot 10^9/\text{л}$. Кількість лейкоцитів у вагітних жінок з гестаційним діабетом становила $9,18 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (рис. 3.6), що відповідає нормі.

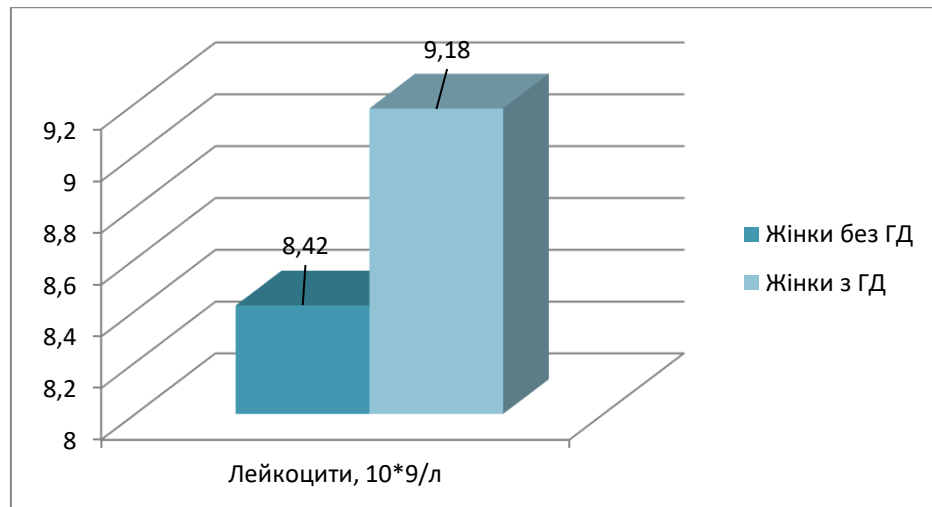


Рис. 3.6. Лейкоцити у вагітних жінок з та без гестаційного діабету

Кількість лімфоцитів у вагітних жінок без гестаційного діабету становила $1,68 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофілів – $6,18 \pm 0,14 \cdot 10^9/\text{л}$, що становить 20% та 73% від загальної кількості лейкоцитів відповідно. Кількість лімфоцитів у вагітних жінок з гестаційним діабетом становила $1,81 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофілів – $6,77 \pm 0,38 \cdot 10^9/\text{л}$, що становить 19% та 74% від загальної кількості лейкоцитів відповідно (рис.3.7), що відповідає нормі.

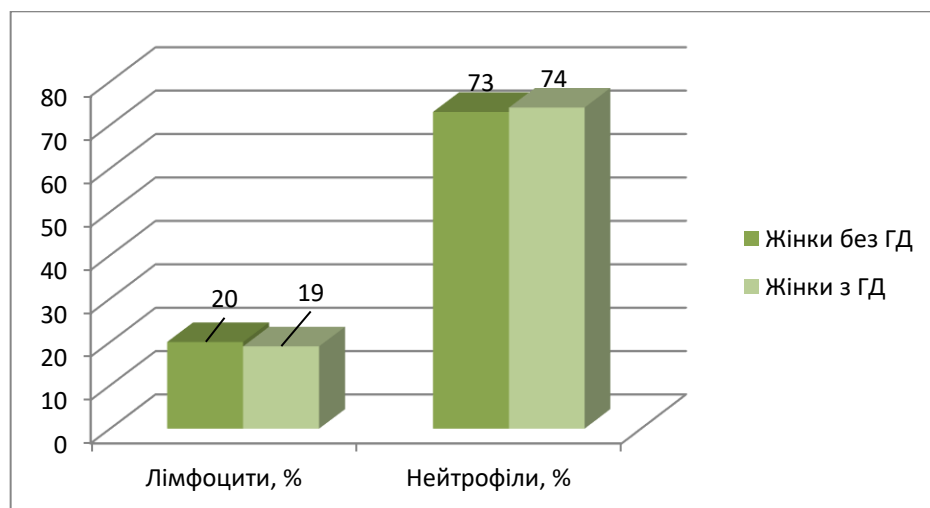


Рис. 3.7. Лімфоцити, нейтрофіли у вагітних жінок з та без гестаційного діабету

Співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів у вагітних жінок без гестаційного діабету становило $3,68 \pm 0,50$, з гестаційним діабетом – $3,74 \pm 0,40$ (рис. 3.8), що відповідає нормі.

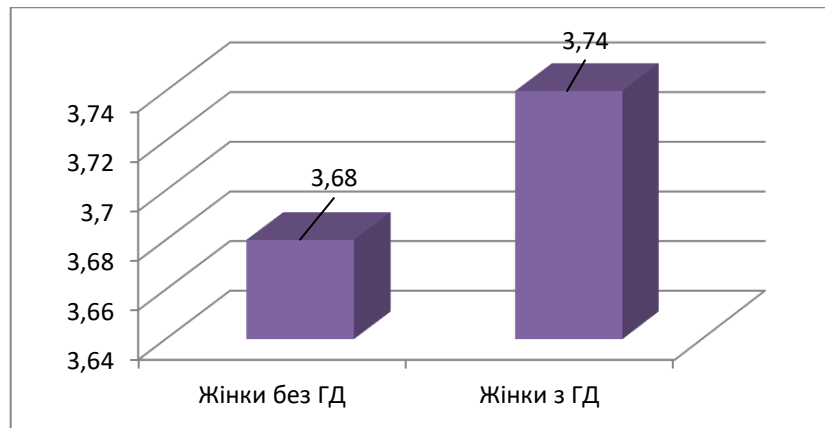


Рис. 3.8. Співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів у вагітних жінок з та без гестаційного діабету

3.2. Аналіз параметрів крові досліджуваних з різним індексом маси тіла

У результаті проведеного дослідження встановлено, що більшість досліджуваних мали індекс маси тіла $18,5-23,5 \text{ кг/м}^2$ (58,6 % осіб від загальної вибірки). 24,1 % мали індекс маси тіла $24-27 \text{ кг/м}^2$, 10,3 % – $>28 \text{ кг/м}^2$ і лише 6,9 % – $<18,5 \text{ кг/м}^2$.

Аналізували залежність показників індексу маси тіла від віку досліджуваних. Виявилось, що особи з найменшим індексом маси тіла були наймолодшими (29 ± 0 років); вік осіб з індексами маси тіла $18,5-23,5$ та $24-27 \text{ кг/м}^2$ перевищував 31 рік та становив відповідно $31,56 \pm 0,25$ та $31,86 \pm 0,57$ ($p \leq 0,05$, при порівнянні з першою групою). Дещо нижні показники були в осіб з $\text{ІМТ} >28 \text{ кг/м}^2$ ($30,36 \pm 0,26$ років), при цьому показник був достовірно вищим, порівняно з першою групою та нижчим порівняно з другою ($p \leq 0,05$).

Визначали індекси маси тіла жінок контрольної групи та групи з гестаційним діабетом. Індекс маси тіла $<18,5 \text{ кг/м}^2$ був встановлений у 1 жінки без гестаційного діабету, що становило 4,2%, індекс маси тіла $18,5-23,9 \text{ кг/м}^2$ був встановлений у 15 жінок, що становило 62,5% , індекс маси тіла $24-$

27,9 кг/м² був встановлений у 6 жінок, що становило 25%, індекс маси тіла ≥ 28 кг/м² був встановлений у 2 жінок, що становило 8,3% (рис. 3.9 А).

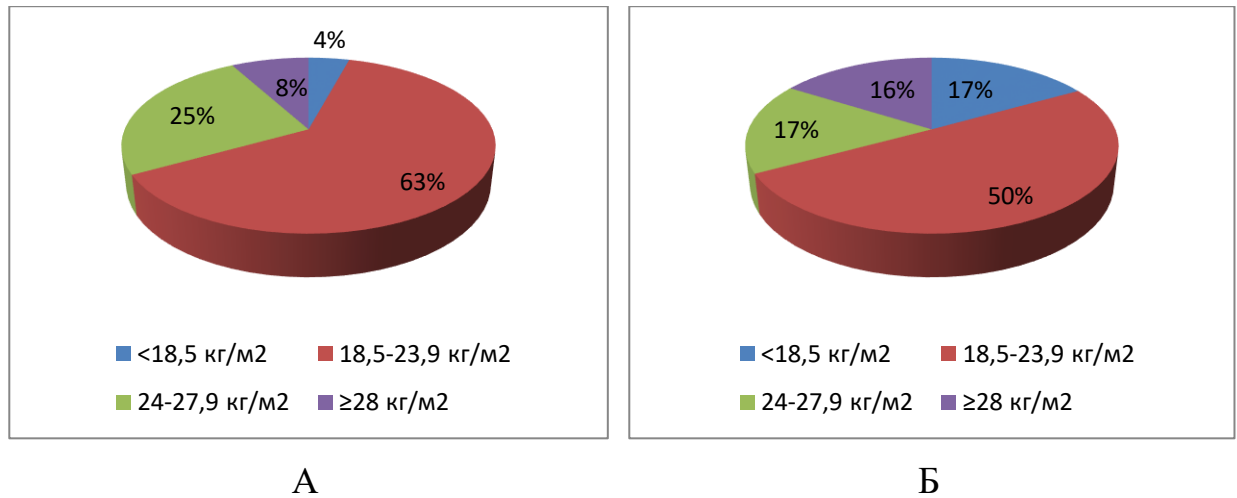


Рис. 3.9. Індекс маси тіла вагітних жінок контрольної групи (А) та з гестаційним діабетом (Б)

Індекс маси тіла $<18,5$ кг/м² був встановлений у 1 жінки з гестаційним діабетом, що становило 16,7%, індекс маси тіла 18,5-23,9 кг/м² був встановлений у 3 жінок, що становило 50% , індекс маси тіла 24-27,9 кг/м² був встановлений у 1 жінок, що становило 16,7%, індекс маси тіла ≥ 28 кг/м² був встановлений у 1 жінок, що становило 16,7% (рис. 3.9 Б).

Для підтипів гестаційного діабету підвищені ризики ізольованої гіперглікемії натще (ІГН), ізольованої гіперглікемії після навантаження (ІГПН) і комбінованої гіперглікемії (КГ) були пов'язані зі збільшенням кількості еритроцитів, лейкоцитів і нейтрофілів. Підвищені лімфоцити були пов'язані лише з комбінованою гіперглікемією (КГ). Крім того, гемоглобін і тромбоцити були суттєво пов'язані лише з ізольованою гіперглікемією після навантаження (ІГПН).

Спираючись на отримані середні значення, нами був розрахований t-критерій Стюдента. За індексом маси тіла, рівнем глюкози плазми натще, кількістю еритроцитів, рівнем гемоглобіну, кількістю лейкоцитів, тромбоцитів, лімфоцитів та кількістю нейтрофілів групи порівняння майже не відрізнялися. Показниками t-критерія Стюдента, які перевищують 2,042, є

такі: -2,43, -2,67, -2,27, що відповідають результатам глюкозотолерантного тесту (OGTT) натще, через 1 годину та через 2 години відповідно.

3.3. Кореляційний аналіз досліджуваних показників

Для встановлення сили взаємозв'язку між показниками, здійснювали кореляційний аналіз за Пірсоном. Кореляції вважали значимими при коефіцієнті кореляції $R \geq 0,36$; $p \leq 0,05$.

Кореляційний аналіз залежності параметрів крові від віку у загальній вибірці досліджуваних показав, що більшість показників крові (крім рівня лімфоцитів та еритроцитів) зростають із віком ($p \leq 0,05$) (рис. 3.10).

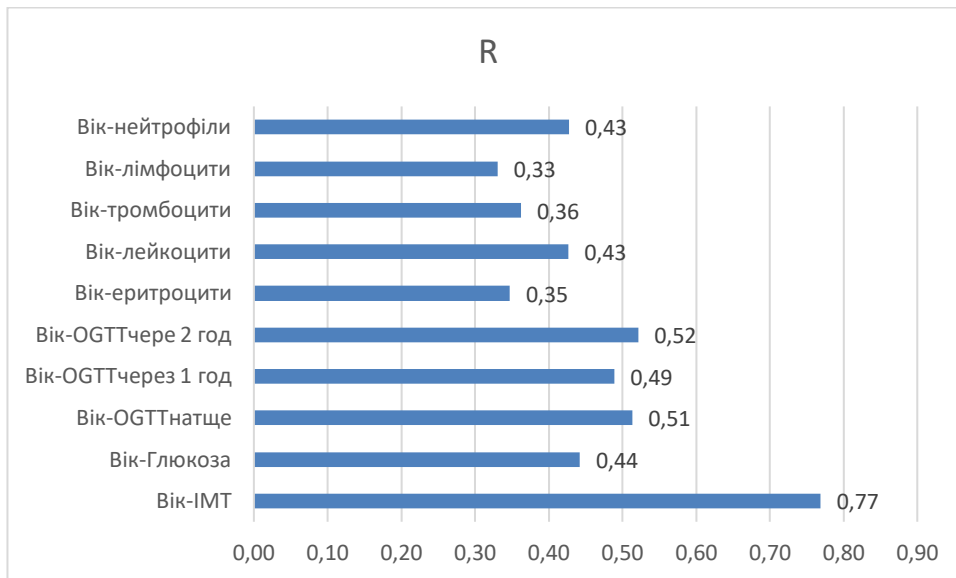


Рис. 3.10. Кореляційний аналіз показників крові та віку досліджуваних

Досліджували також залежність параметрів крові від індексу маси тіла досліджуваних (ІМТ). Як видно з даних рис. 3.11, виявлено значимі кореляції індексу маси тіла та кількості лейкоцитів крові. Такі показники, як чисельність нейтрофілів та лімфоцитів близькі до значимих, але все ж $p \geq 0,05$.

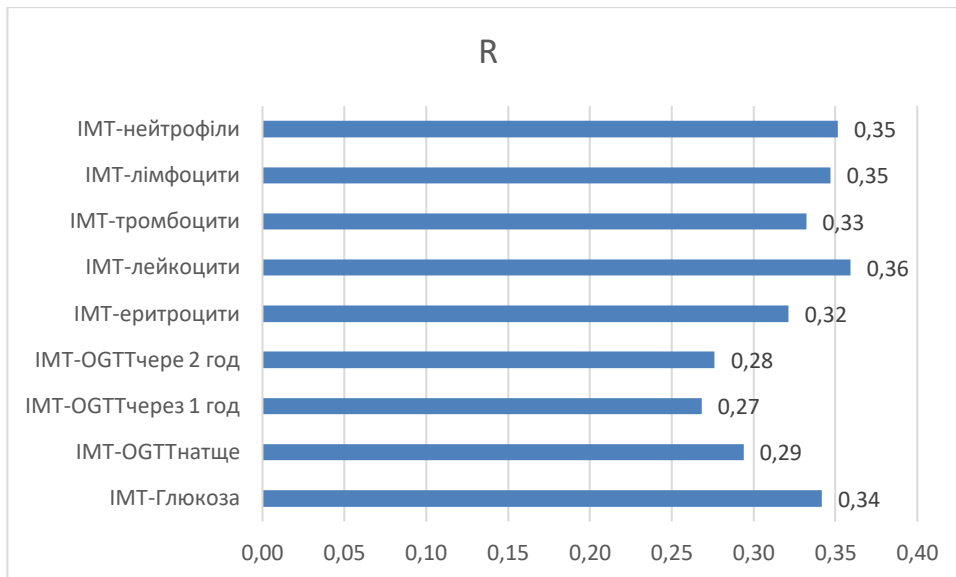


Рис. 3.11. Кореляційний аналіз показників крові та індексу маси тіла (ІМТ) досліджуваних

Враховуючи особливості досліджуваного контингенту, те, що досліджуваними були вагітні жінки з ризиком розвитку гестаційного діабету, нас цікавило також, наскільки залежать показники крові від рівня глюкози крові натще (рис. 3.12).

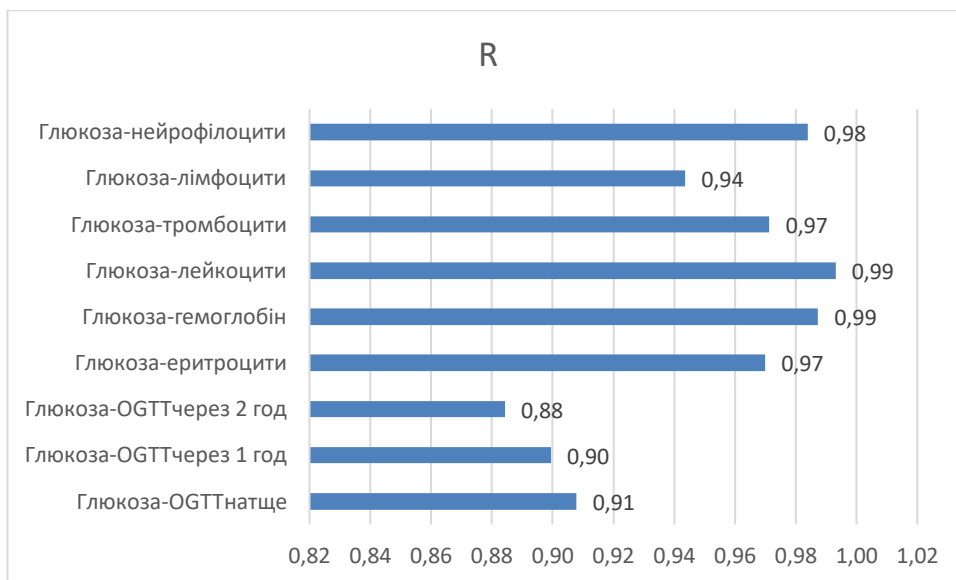


Рис. 3.12. Кореляційний аналіз показників крові та рівень глюкози крові натще

Як видно з отриманих результатів, абсолютно всі досліджувані показники корелюють з рівнем глюкози крові натще ($p \leq 0,001$) та підвищуються зі зростанням цього параметра.

Отже, завдяки кореляційному аналізу вдалось встановити наступні закономірності: значення більшості досліджуваних показників крові підвищуються з віком; рівень лейкоцитів крові зростає з підвищенням індексу маси тіла; всі досліджувані показники крові пов'язані високими прямими кореляційними зв'язками з показником глюкози крові натще.

3.4. Інтерпретація отриманих результатів

Таким чином, результати підтвердили, що високий рівень кожного гематологічного параметра був значущим предиктором гестаційного діабету. Згідно з клінічною класифікацією, ризик гестаційного діабету значно підвищувався з вищим рівнем лейкоцитів, нейтрофілів, еритроцитів та гемоглобіну у першому триместрі вагітності.

Дослідження показало, що кілька гематологічних параметрів високого рівня (гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, нейтрофілів, співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів) у першому триместрі вагітності пов'язані з підвищеним ризиком гестаційного діабету. Зокрема підвищена концентрація гемоглобіну і кількість тромбоцитів, а також підвищена кількість лімфоцитів можуть бути використані як потенційні біомаркери для ідентифікації ізольованої гіперглікемії після навантаження та гестаційного діабету з гіперглікемією натщесерце відповідно. Результати також свідчать про те, що підвищена кількість еритроцитів і нейтрофілів на ранніх термінах вагітності може бути новими факторами ризику та біомаркерами гестаційного діабету на додаток до концентрації гемоглобіну. Враховуючи те, що виявлення симптомів на ранній стадії ГД є складним, поєднання підвищених гематологічних параметрів у першому триместрі з клінічними факторами ризику або лабораторними показниками може якомога раніше виявити жінок із вищим ризиком [47].

Дані досліджень свідчать про те, що субклінічне запалення може призвести до резистентності до інсуліну, порушуючи функцію β -клітин і безпосередньо впливаючи на передачу сигналів інсуліну. Це може пояснити, чому класичні маркери запалення, такі як кількість лейкоцитів та

співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, відповідно збільшуються на ранніх термінах вагітності у жінок з гестаційним діабетом. Зокрема існують дані про агрегацію тромбоцитів і гліковані тромбоцити при цукровому діабеті, що корелює з розвитком гострого та хронічного запалення з подібним цитокіновим середовищем, яке бере участь у підвищенні кількості лейкоцитів [47].

З точки зору сурогатного материнства для поліпшення харчування, більш високі рівні еритроцитів і гемоглобіну часто супроводжуються вищою в'язкістю крові, яка пов'язана з резистентністю до інсуліну [102].

Крім того, саме ізольована гіперглікемія натще (ІН) та комбінована гіперглікемія (КГ) виявляють порушення функції β -клітин і високий ризик для матері та новонародженого, а не ізольована постнавантажувальна гіперглікемія (ІПНГ). Однак дослідження механізмів, що лежать в основі зв'язку між підвищеним рівнем лімфоцитів, залишаються перспективними.

Важливий контроль показників АТ протягом усієї вагітності у жінок із ГЦД для своєчасної діагностики та лікування гіпертензивних ускладнень вагітності. Рекомендується проведення добового моніторингу АТ за хронічної АГ, епізодах підвищення АТ на амбулаторному прийомі, зростанні АТ за даними щоденника самоконтролю АТ, появі протеїнурії, набряків, та/або прееклампсії у вагітних із ГЦД для своєчасної діагностики прееклампсії та призначення гіпотензивної терапії. Контроль показників АТ проводиться на амбулаторному прийомі та за допомогою щоденника самоконтролю АТ (самостійний вимір АТ пацієнткою 2-4 рази на добу). Якщо більше 1/3 всіх вимірювань при самоконтролі АТ перевищують 130/80 мм рт.ст., необхідна систематична гіпотензивна терапія. Добовий моніторинг АТ показаний за: хронічної АГ, епізодів підвищення АТ на амбулаторному прийомі, зростання АТ за даними щоденника самоконтролю АТ, появи протеїнурії, набряків, та/або прееклампсії з раннім початком в анамнезі у вагітних з ГЦД для своєчасної діагностики.

Рекомендований щотижневий контроль маси тіла у вагітних із ГЦД для своєчасної модифікації способу життя (зміна режиму харчування та фізичної

активності) всім вагітним із ГЦД для профілактики акушерських та перинатальних ускладнень. Дієтотерапія з винятком вуглеводів з високим глікемічним індексом (ГІ), легкозасвоюваних вуглеводів, трансжирів, з добовою кількістю вуглеводів 175 г або не менше 40% від розрахункової добової калорій глікемії та кетонових тіл у сечі всім вагітним із ГЦД для адекватного забезпечення потреб матері та плоду та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень. Продукти, що містять вуглеводи, розподіляються протягом дня на 3 основні прийоми їжі та 2-3 додаткові. Кожен прийом їжі повинен містити повільно засвоювані вуглеводи, білок, моно- та поліненасичені жири, харчові волокна. Добова кількість харчових волокон має бути не менше 28 г сумарно з клітковини, дозволених овочів, фруктів, листових салатів, злакових і висівок. У вагітних із ожирінням рекомендовано обмежити насичені жири до 10% від добового вживання жирів. Обмеження калорійності харчування рекомендується вагітним з підвищеним ІМТ до вагітності та з патологічним збільшенням маси тіла під час вагітності, але не менше 1800 ккал на добу для запобігання кетонурії. Розподіл вмісту вуглеводів протягом дня: сніданок 15-30 г, другий сніданок 15-30 г, обід 30-60 г, полудень 15-45 г, вечеря 30-60 г, друга вечеря 10-15 г – у середньому 150-175 г вуглеводів на добу. Перерва між прийомами їжі – 2,5-3 години, між останнім прийомом їжі та першим наступного дня – не більше 10 годин. Вживання вуглеводів і вуглеводів з високим глікемічним індексом виключається повністю. Для профілактики кетонурії або кетонемії рекомендується введення додаткового прийому вуглеводів (12-15 г) перед сном або в нічний час.

Рекомендовані дозовані аеробні фізичні навантаження не менше 150 хвилин на тиждень вагітним із ГЦД для покращення показників глікемії: щоденна ходьба після їди по 10-15 хвилин та перед сном за відсутності протипоказань.

Рекомендований щоденний самоконтроль глікемії до кінця вагітності всім вагітним жінкам із ГЦД для оцінки компенсації вуглеводного обміну. Самоконтроль виконується пацієнткою та включає визначення глікемії за

допомогою портативних приладів (глюкометрів), каліброваних за плазмою. Якщо пацієнтка перебуває лише на дієтотерапії, то самоконтроль глікемії здійснюється щодня вранці натщесерце і через 1 годину від початку основних прийомів їжі. Якщо пацієнтці додатково до дієтотерапії призначена інсулінотерапія, то самоконтроль глікемії здійснюється щодня від 4 до 8 разів на добу згідно з призначеннями лікаря: вранці натщесерце, перед основними білково-жировим сніданком з виключенням або мінімальним вмістом складних (або важкозасвоюваних) вуглеводів. Додатковий контроль глікемії через 2 години від початку їжі може рекомендуватися в таких випадках: гастропатія, їжа з великою кількістю жиру і білка, використання інсуліну короткої дії; наявність ознак макросомії при нормальному рівні глюкози крові натще і через 1 годину від початку їжі, морбідне ожиріння. Цільовий рівень глікемії через 2 години від початку їжі менше 6,7 ммоль/л.

Також рекомендується контроль рівня кетонових тіл у сечі вагітним із ГЦД для своєчасного виявлення кетонурії та корекції харчування. Визначення кетонових тіл у сечі за візуальним тест-смужок або за даними лабораторних методів дослідження необхідно проводити при недостатньому споживанні калорій відповідно до ведення вагітності. Хибнопозитивні результати кетонурії по тест-смужках можуть бути пов'язані з прийомом полівітамінів, що містять рибофлавін, вітамін С, обмеженням рідини, запаленням сечовивідних шляхів. За достатньої калорійності харчування та періоду голодування ≤ 10 годин рекомендовано визначити наявність кетонів у сечі в лабораторії.

Рекомендується вести щоденник самоконтролю, в якому фіксуються показники рівня глюкози капілярної крові, особливості харчування, час і тип фізичної активності вагітним жінкам з ГЦД для адекватної та своєчасної оцінки ефективності лікування ГЦД.

Інсулінотерапія рекомендується за неможливості досягнення цільових показників глікемії (два і більше нецільових значень глікемії при дотриманні рекомендацій щодо дієтотерапії та фізичної активності), компенсації вуглеводного обміну. При призначенні інсулінотерапії необхідно навчити вагітну техніці ін'єкцій інсуліну. Для вивчення оптимальної техніки ін'єкцій у

вагітних потрібні додаткові дослідження. Можливе використання препаратів інсуліну, дозволених для застосування під час вагітності. Забороняється під час вагітності використання біоподібних інсулінових препаратів, які не пройшли повної процедури реєстрації лікарських засобів та дореєстраційних клінічних випробувань у вагітних. При призначенні інсулінотерапії вагітну необхідно направити до ендокринолога, терапевта або лікаря загальної практики. Схема інсулінотерапії та тип препарату інсуліну підбираються індивідуально. Доза інсуліну варіюється у різних людей через різний рівень ожиріння, рівень гіперглікемії та інші демографічні критерії. Звичайною практикою є старт інсулінотерапії з малих доз із подальшою титрацією до досягнення цільових показників глікемії. При перевищенні допустимого рівня глюкози в цілісній капілярній крові через 1 годину після початку їжі – ініціація терапії болусним інсуліном. При виявленні ГЦД та призначенні інсулінотерапії госпіталізація до стаціонару не потрібна за відсутності акушерських ускладнень. За акушерських ускладнень слід здійснювати лікування відповідно до чинних протоколів у вагітних із ГЦД для профілактики акушерських та перинатальних ускладнень [47; 89; 97].

ВИСНОВКИ

1. Гематологічні параметри високого рівня (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, нейтрофіли, співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів) у першому триместрі вагітності пов'язані з підвищеним ризиком гестаційного діабету. Зокрема підвищена концентрація гемоглобіну і кількість тромбоцитів, а також підвищена кількість лімфоцитів можуть бути використані як потенційні біомаркери для ідентифікації ізольованої гіперглікемії після навантаження та гестаційного діабету з гіперглікемією натщесерце відповідно.

2. Для підтипів гестаційного діабету підвищені ризики ізольованої гіперглікемії натще (ІГН), ізольованої гіперглікемії після навантаження (ІГПН) і комбінованої гіперглікемії (КГ) були пов'язані зі збільшенням кількості еритроцитів, лейкоцитів і нейтрофілів. Підвищені лімфоцити були пов'язані лише з комбінованою гіперглікемією (КГ). Крім того, гемоглобін і тромбоцити суттєво пов'язані лише з ізольованою гіперглікемією після навантаження (ІГПН).

3. Рівень глюкози плазми натще у групі жінок з гестаційним діабетом виявилися достовірно нижчим, ніж у групі жінок без гестаційного діабету. За результатами глюкозатолерантного тесту (OGTT) натще, через 1 та 2 години рівень глюкози у групі жінок з гестаційним діабетом виявилися достовірно вищим, ніж у групі жінок без гестаційного діабету.

4. За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що значення більшості досліджуваних показників крові підвищуються з віком; рівень лейкоцитів крові зростає з підвищенням індексу маси тіла; всі досліджувані показники крові пов'язані високими прямими кореляційними зв'язками з показником глюкози крові натще.

5. Підвищена кількість еритроцитів і нейтрофілів на ранніх термінах вагітності може бути новими факторами ризику та біомаркерами гестаційного діабету на додаток до концентрації гемоглобіну. Враховуючи те, що виявлення симптомів на ранній стадії ГД є складним, поєднання підвищених

гематологічних параметрів у першому триместрі з клінічними факторами ризику або лабораторними показниками може якомога раніше виявити жінок із вищим ризиком.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Основний внесок ГД у глобальну епідемію кардіометаболічних захворювань між поколіннями підкреслює важливість ідентифікації ГД як раннього фактора ризику діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань, розширюючи переважаючий клінічний підхід для лікування довгострокових ускладнень у матері та дитини після діагностики ГД.

2. Жінки з ГЦД мають підвищений ризик акушерського втручання, включаючи кесарів розтин, і ускладнень, пов'язаних з пологами, включаючи розриви промежини та розрив матки, переважно пов'язані з макросомією плода та багатоводдям.

3. У більшості випадків ГЦД не проявляється клінічною картиною, характерною для дебюту ЦД, або симптоми гіперглікемії можуть розцінюватися пацієнткою як прояв вагітності, наприклад, часте сечовипускання. Лікар має активно виявляти скарги, пов'язані з гіперглікемією. Вагітність є самостійним чинником ризику гіперглікемії у зв'язку з фізіологічними змінами, що відбуваються в організмі жінки. Важливе значення має лабораторна діагностика ГЦД усім вагітним жінкам з метою своєчасної ініціації терапії та запобігання несприятливим результатам вагітності.

4. Нами рекомендовано продовження спостереження ендокринологом пацієнток, які перенесли ГЦД для профілактики розвитку цукрового діабету 2 типу. Всім жінкам, які мають фактори ризику ЦД 2 типу, необхідно провести стандартне обстеження для виявлення прегестаційного цукрового діабету на етапі планування вагітності, а також рекомендувати модифікацію життя на етапі планування вагітності.

Планова та екстрена госпіталізація вагітних із ГЦД до акушерського стаціонару здійснюється за загальноприйнятими в акушерстві показаннями. За наявності акушерських ускладнень матері та/або плода у вагітних з ГЦД планова госпіталізація проводиться не пізніше 38 тижнів в акушерський стаціонар 3-го рівня для визначення оптимального терміну та методу пологів.

За відсутності акушерських ускладнень матері та/або плода у вагітних з ГЦД планова госпіталізація не пізніше 40 тижнів в акушерський стаціонар 2-3-го рівня для профілактики материнських та перинатальних ускладнень при пологах (за відсутності мимовільного розвитку родової діяльності у більш ранні терміни).

Також рекомендована модифікація способу життя (корекція харчування та фізичної активності) у жінок високого ризику щодо розвитку ЦД 2 для профілактики розвитку ЦД 2 типу в майбутньому.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ahmed A. M. History of diabetes mellitus. Saudi Med J. 2002. Vol. 23(4). P. 373-378.
2. Allen V. M., Armson B. A. SOGC Clinical Practice Guideline: teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. J Obstet Gynaecol Can. 2007. Vol. 29(11). P. 927-934.
3. Allinson J. L. Clinical biomarker validation. Bioanalysis. 2018. Vol. 10(12). P. 957-968.
4. Alwan N., Tuffnell D. J., West J. Treatments for gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2009. Vol. 3. CD003395.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 190: gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 2018. Vol. 131(2). P. 49-64.
6. American College of Obstetrics and Gynecology. Practice Bulletin No. 137: gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 2013. Vol. 122(2 Pt 1). P. 406-416.
7. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2003;. Vol. 26(suppl 1). P. 103-105.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. Diabetes Care. 2011. Vol. 34(suppl 1). P. 11-61.
9. Aroda V. R., et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2015. Vol. 100(4). P. 1646-1653.
10. Aronson J. K., Ferner R. E. Biomarkers-a general review. Curr Protoc Pharmacol. 2017. Vol. 76. P.9-23.
11. Asemi Z., et al. Favourable effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet on glucose tolerance and lipid profiles in gestational diabetes: a randomised clinical trial. Br J Nutr. 2013. Vol. 109(11). P. 2024-2030.
12. Associazione Medici Diabetologi and Società Italiana di Diabetologia. Italian National Health System Guidelines for the screening of gestational diabetes

mellitus. May 28, 2014. URL: http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2014_May28.pdf

13. Avalos G. E., et al. Applying current screening tools for gestational diabetes mellitus to a European population: is it time for change? *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36(10). P. 3040-3044.

14. Bain E., et al. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. Vol. 4. CD01.

15. Barbour L. A., Davies J. K. Comment on Nachum et al. Glyburide versus metformin and their combination for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. P. 332-337.

16. Barbour L. A., McCurdy C. E., Hernandez T. L. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30(suppl 2). P. 112-119.

17. Barnes R. A., et al. A novel validated model for the prediction of insulin therapy initiation and adverse perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2016. Vol. 59(11). P. 2331-2338.

18. Belkacemi L., et al. Inhibition of human trophoblast invasiveness by high glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005. Vol. 90(8). P. 4846-4851.

19. Bellamy L., et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009. Vol. 373(9677). P. 1773-1779.

20. Benhalima K., et al. Analysis of pregnancy outcomes using the new IADPSG recommendation compared with the Carpenter and Coustan criteria in an area with a low prevalence of gestational diabetes. *Int J Endocrinol*. 2013. Vol. 2013. P. 248121.

21. Billionnet C., et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017. Vol. 60(4). P. 636-644.

22. Boulet S. L., et al. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2003. Vol. 188(5). P. 1372-1378.
23. Bozkurt L., et al. Pathophysiological characteristics and effects of obesity in women with early and late manifestation of gestational diabetes diagnosed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 100(3). P. 1113-1120.
24. Brown F. M., Wyckoff J. Application of one-step IADPSG versus two-step diagnostic criteria for gestational diabetes in the real world: impact on health services, clinical care, and outcomes. *Curr Diab Rep.* 2017. Vol. 17(10). P. 85.
25. Brown H. L., et al. Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with obstetricians and gynecologists: a presidential advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation.* 2018. Vol. 137(24). P. 843-852.
26. Bruns D. E., Metzger B. E., Sacks D. B. Diagnosis of gestational diabetes mellitus will be flawed until we can measure glucose. *Clin Chem.* 2020. Vol. 66(2). P. 265-267.
27. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. US Department of Health and Human Services. 2020.
28. Chamberlain C., et al. Diabetes in pregnancy among indigenous women in Australia, Canada, New Zealand and the United States. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013. Vol. 29(4). P. 241-256.
29. Chamnan P., et al. Incidence of type 2 diabetes using proposed HbA1c diagnostic criteria in the EPIC-Norfolk cohort: Implication for preventive strategies. URL: <http://care.diabetesjournal.org>
30. Cheng Y. W., et al. Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012. Vol. 25(4). P. 379-384.
31. Chou C. Y., et al. Pregnancy outcomes of Taiwanese women with gestational diabetes mellitus: a comparison of Carpenter-Coustan and National

Diabetes Data Group criteria. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010. Vol. 19(5). P. 935-939.

32. Cleary-Goldman J., et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol*. 2005. Vol. 105(5 Pt 1). P. 983-990.

33. Corrado F., et al. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. *Diabetes Metab*. 2012. Vol. 38(5). P. 458-461.

34. Coustan D. R., et al. International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010. Vol. 202(6). P. 654.

35. Crowther C. A., et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005. Vol. 352(24). P. 2477-2486.

36. Cundy T., Ackermann E., Ryan E. A. Gestational diabetes: new criteria may triple the prevalence but effect on outcomes is unclear. *BMJ*. 2014. Vol. 348. P. 1567.

37. Dabelea D., et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*. 2000. Vol. 49(12). P. 2208-2211.

38. Daly N., et al. Impact of implementing preanalytical laboratory standards on the diagnosis of gestational diabetes mellitus: a prospective observational study. *Clin Chem*. 2016. Vol. 62(2). P. 387-391.

39. Denny M. C., et al. ATLANTIC-DIP: raised maternal body mass index (BMI) adversely affects maternal and fetal outcomes in glucose-tolerant women according to International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 97(4). P. 608-612.

40. Dluski D. F., Wolińska E., Skrzypczak M. Epigenetic changes in gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22(14). P. 7649.

41. Ehrlich S. F., et al. Change in body mass index between pregnancies and the risk of gestational diabetes in a second pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011. Vol. 117(6). P. 1323-1330.

42. Elliott H. R., et al. Epigenetics and gestational diabetes: a review of epigenetic epidemiology studies and their use to explore epigenetic mediation and improve prediction. *Diabetologia*. 2019. Vol. 62(12). P. 2171-2178.
43. Esakoff T. F., et al. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2009. Vol. 200(6). P. 672.
44. Farrar D., et al. Association between hyperglycaemia and adverse perinatal outcomes in south Asian and white British women: analysis of data from the Born in Bradford cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015. Vol. 3(10). P. 795-804.
45. Ferrara A., Hedderon M. M., Quesenberry C. P., Selby J. V. Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25(9). P. 1625-1630.
46. Freinkel N., et al. Gestational diabetes mellitus: heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. *Diabetes*. 1985. Vol. 34(suppl 2). P. 1-7.
47. Gauer J. S., Ajjan R. A., Ariëns R. A. S. Platelet–neutrophil interaction and thromboinflammation in diabetes: considerations for novel therapeutic approaches. *J Am Heart Assoc* 2022. Vol. 11(20). e027071. URL: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.122.027071>
48. Global burden of diabetes. International Diabetes federation. *Diabetic atlas fifth edition 2011*, Brussels. URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
49. Halban P. A., et al. beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37(6). P. 1751-1758.
50. Harper L. M., et al. Early gestational diabetes screening in obese women: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2020. Vol. 222(5). P. 495.

51. Hartling L., Dryden D. M. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012. Vol. 210. P. 1-327.
52. Hayes A., et al. Early childhood obesity: association with healthcare expenditure in Australia. *Obesity (Silver Spring)*. 2016. Vol. 24(8). P. 1752-1758.
53. Hedderson M. M., Gunderson E. P., Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2010. Vol. 115(3). P. 597-604.
54. Hod M. The fetal heart in gestational diabetes: long-term effects. *BJOG*. 2021. Vol. 128(2). P. 280.
55. Hughes R. C., et al. An early pregnancy HbA1c $\leq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37(11). P. 2953-2959.
56. Hunt K. J., et al. Postpartum screening following GDM: how well are we doing? *Curr Diab Rep*. 2010. Vol. 10(3). P. 235-241.
57. Hutcheon J. A., et al. Immortal time bias in the study of stillbirth risk factors: the example of gestational diabetes. *Epidemiology*. 2013. Vol. 24(6). P. 787-790.
58. Illsley N. P. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta*. 2000. Vol. 21(1). P. 14-22.
59. Immanuel J., Simmons D. Screening and treatment for early-onset gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Curr Diab Rep*. 2017. Vol. 17(11). P. 115.
60. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 9th ed. 2019.
61. Jastrow N., et al. Effect of birth weight on adverse obstetric outcomes in vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2010. Vol. 115(2 Pt 1). P. 338-343.
62. Jovanovic-Peterson L., et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development—Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1991. Vol. 164(1 Pt 1). P. 103-111.

63. Kucukgoncu S., et al. Antipsychotic exposure in pregnancy and the risk of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2020. Vol. 46(2). P. 311-318.
64. Landon M. B., et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009. Vol. 361(14). P. 1339-1348.
65. Li M., et al. Glycaemic status during pregnancy and longitudinal measures of fetal growth in a multi-racial US population: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020. Vol. 8(4). P. 292-300.
66. Major C. A., et al. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 1998. Vol. 91(4). P. 600-604.
67. Metzger B. E., et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33(3). P. 676-682.
68. Metzger B. E., et al. HAPO Study Cooperative Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008. Vol. 358(19). P. 1991-2002.
69. Mijatovic J., et al. Effects of a modestly lower carbohydrate diet in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2020. Vol. 112(2). P. 284-292.
70. Murphy H. R., et al. Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30(11). P. 2785-2791.
71. Nachum Z., et al. Glyburide versus metformin and their combination for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40(3). P. 332-337.
72. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes.* 1979. Vol. 28(12). P. 1039-1057.

73. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and its Complications from Pre-conception to the Postnatal Period. NICE Clinical Guideline NG3. 2015.
74. Nielsen J. H., et al. Regulation of beta-cell mass by hormones and growth factors. *Diabetes*. 2001. Vol. 50(suppl 1). P. 25-29.
75. Nolan C. J. Controversies in gestational diabetes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011. Vol. 25(1). P. 37-49.
76. Padmanabhan S., McLean M., Cheung N. W. Falling insulin requirements are associated with adverse obstetric outcomes in women with preexisting diabetes. *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37(10). P. 2685-2692.
77. Pedersen J. Hyperglycaemia-hyperinsulinism theory and birthweight. In: *The Pregnant Diabetic and Her Newborn: Problems and Management*. Williams and Wilkin. 1977. P. 211-220.
78. Poitout-Belissent F., Aulbach A., Tripathi N., Ramaiah L. Reducing blood volume requirements for clinical pathology testing in toxicologic studies- points to consider. *Vet Clin Pathol*. 2016. Vol. 45(4). P. 534-551. URL: <https://doi.org/10.1111/vcp.12429>
79. Potter J. M., et al. Strict preanalytical oral glucose tolerance test blood sample handling is essential for diagnosing gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43(7). P. 1438-1441.
80. Powe C. E., et al. Augmented insulin secretory response in early pregnancy. *Diabetologia*. 2019. Vol. 62(8). P. 1445-1452.
81. Powe C. E., et al. Genetic determinants of glycemic traits and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2018. Vol. 67(12). P. 2703-2709.
82. Rasmussen K. M., Yaktine A. L. Institute of Medicine and National Research Council Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. National Academies Press. 2009.
83. Reece E. A., Leguizamón G., Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet*. 2009. Vol. 373(9677). P. 1789-1797.

84. Retnakaran R. Glucose tolerance status in pregnancy: a window to the future risk of diabetes and cardiovascular disease in young women. *Curr Diabetes Rev.* 2009. Vol. 5(4). P. 239-244.
85. Roeder H. A., Moore T. R., Wolfson T., Ramos G. A. Treating hyperglycemia in the first trimester: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2017. Vol. 1(1). P. 33-41.
86. Rosenstein M. G., et al. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012. Vol. 206(4). P. 309.
87. Rowan J. A., et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008. Vol. 358(19). P. 2003-2015.
88. Ryckman K. K., et al. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2015. Vol. 122(5). P. 643-651.
89. Ryu R. J., Hays K. E., Hebert M. F. Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. *Semin Perinatol.* 2014. Vol. 38(8). P. 508-515.
90. Sacco F., et al. The cell-autonomous mechanisms underlying the activity of metformin as an anticancer drug. *Br J Cancer.* 2016. Vol. 115(12). P. 1451-1456.
91. Sacks D. B., et al. Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34(6). P. 1419-1423.
92. Sermer M., et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: the Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol.* 1995. Vol. 173(1). P. 146-156.
93. Shaw G. M., Yang W. Women's periconceptional lowered carbohydrate intake and NTD-affected pregnancy risk in the era of prefortification with folic acid. *Birth Defects Res.* 2019. Vol. 111(5). P. 248-253.

94. Sovio U., Murphy H. R., Smith G. C. Accelerated fetal growth prior to diagnosis of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of nulliparous women. *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39(6). P. 982-987.
95. Sparso T., et al. The GCKR rs780094 polymorphism is associated with elevated fasting serum triacylglycerol, reduced fasting and OGTT-related insulinaemia, and reduced risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008. Vol. 51(1). P. 70-75.
96. Sweeting A., Park F., Hyett J. The first trimester: prediction and prevention of the great obstetrical syndromes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015. Vol. 29(2). P. 183-193.
97. Sweeting A., Wong J., Murphy H. R., Ross G. P. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*. 2022. Vol. 43. Is. 5. P. 763–793. URL: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac003>
98. Sweeting A. N., et al. First trimester prediction of gestational diabetes mellitus: a clinical model based on maternal demographic parameters. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017. Vol. 127. P. 44-50.
99. Sweeting A. N., et al. Gestational diabetes in the first trimester: is early testing justified? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017. Vol. 5(8). P. 571-573.
100. Sweeting A. N., et al. Gestational diabetes mellitus in early pregnancy: evidence for poor pregnancy outcomes despite treatment. *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39(1). P. 75-81.
101. Syngelaki A., et al. First-trimester screening for gestational diabetes mellitus based on maternal characteristics and history. *Fetal Diagn Ther*. 2015. Vol. 38(1). P. 14-21.
102. Tamariz L. J., et al. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2008. Vol. 168(10). P. 1153-1160.
103. Tarry-Adkins J. L., Aiken C. E., Ozanne S. E. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019. Vol. 16(8). 1002848.

104. Teulings N., et al. Effect of interpregnancy weight change on perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019. Vol. 19(1). P. 386.
105. Vandorsten J. P., et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements*. 2013. Vol. 29(1). P. 1-31.
106. Venkataraman H., et al. Increased fetal adiposity prior to diagnosis of gestational diabetes in South Asians: more evidence for the “thin-fat” baby. *Diabetologia*. 2017. Vol. 60(3). P. 399-405.
107. Vinter C. A., et al. Lifestyle intervention in Danish obese pregnant women with early gestational diabetes mellitus according to WHO 2013 criteria does not change pregnancy outcomes: results from the LiP (Lifestyle in Pregnancy) study. *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41(10). P. 2079-2085.
108. Wong V. W. Gestational diabetes mellitus in five ethnic groups: a comparison of their clinical characteristics. *Diabet Med*. 2012. Vol. 29(3). P. 366-371.
109. World Health Organisation. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization guideline. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014. Vol. 103(3). P. 341-363.
110. World Health Organization. Technical Report Series. № 310. *Diabetes Mellitus. Report of a WHO Expert Committee*. 1965.
111. Wu L., et al. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis. *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. 30539.
112. Yamamoto J. M., et al. Gestational diabetes mellitus and diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials examining the impact of modified dietary interventions on maternal glucose control and neonatal birth weight. *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41(7). P. 1346-1361.
113. Yu Y., et al. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up. *BMJ*. 2019. Vol. 367. 16398.

114. Zhu W. W., et al. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in china. *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36(3). P. 586-590.

ДОДАТКИ

Додаток А

Параметри загального аналізу крові у вагітних жінок

Показники	Жінки без ГД (n = 24)	Жінки з ГД (n = 6)
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,14±0,05	4,32±0,1
Гемоглобін, г/л	126,28±0,98	130,02±2,4
Лейкоцити, $10^9/л$	8,42±0,17	9,18±0,4
Тромбоцити, $10^9/л$	231,56±6,62	258,76±15,78
Лімфоцити, $10^9/л$	1,68±0,04	1,81±0,07
Нейтрофіли, $10^9/л$	6,18±0,14	6,77±0,38
Співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів	3,68±0,50	3,74±0,40

Примітка : * - показники, які достовірно відрізняються від аналогічних в іншій групі ($p \leq 0,05$)

Додаток Б

Середні значення у вагітних жінок з різним індексом маси тіла

Показники	ІМТ <18,5	ІМТ 18,5-23,9	ІМТ 24-27,9	ІМТ ≥28
Еритроцити, 10¹²/л	4,7±0,15	4,83±0,05	4,82±0,10	4,79±0,03
Гемоглобін, г/л	122,115±3,835	125,69±1,06	125,39±2,28	124,06±46,89
Лейкоцити, 10⁹/л	7,75±0,45	8,32±0,19	8,29±0,41	8,13±3,07
Тромбоцити, 10⁹/л	201,115±15,225	227,12±7,16	222,58±14,25	210,97±79,74
Лімфоцити, 10⁹/л	1,505 0,095	1,66±0,04	1,63±0,08	1,55±0,59
Нейтрофіли, 10⁹/л	5,49±0,31	6,10±0,15	6,00±0,33	5,73±2,16
Глюкоза плазми натще	4,48±0,3	4,54±0,06	4,56±0,15	4,64±0,11
ОГТТ натще	7,3±1,31	7,41±0,23	7,48±0,60	7,82±0,13
ОГТТ через 1 год	6,285±0,965	6,41±0,17	6,44±0,50	6,75±3,38
ОГТТ через 2 год	3,96±0,14	4,11±0,05	4,09±0,10	4,01±1,52