

| Зміст | стор. |
|--|-------|
| 1. Фізіологія ендокринних змін в організмі жінки під час вагітності ----- | 4 |
| 2. Догляд до зачаття на тлі прегестаційного цукрового діабету----- | 18 |
| 3. Чинники ризику потенційного цукрового діабету----- | 19 |
| 4. Класифікація ЦД вагітних ----- | 21 |
| 5. Патогенез ускладнень процесу гестації----- | 26 |
| 6. Клінічний перебіг вагітності на тлі ЦД----- | 29 |
| 7. Діагностика ЦД ----- | 37 |
| 8. Алгоритм диспансерного догляду вагітних з ЦД----- | 38 |
| 9. Принципи фармакотерапії ЦД ----- | 40 |
| 10. Акушерська тактика ведення пологів ----- | 44 |
| 11. Особливості ведення післяпологового періоду ----- | 46 |
| 12. Гестаційний ЦД ----- | 47 |
| 13. Діагностика і скринінг ГЦД ----- | 49 |
| 14. Тактика ведення вагітності на тлі ГЦД ----- | 53 |
| 15. Принципи інсулінотерапії ----- | 54 |
| 16. Акушерська тактика при розродженні ----- | 56 |
| 16. Довгострокові майбутні ризики для внутрішньоутробного плода при ГЦД--- | 58 |
| 17. Перелік скорочень----- | 60 |
| 18. Література----- | 61 |

Вагітність і цукровий діабет

Цукровий діабет – захворювання, що характеризується недостатністю інсуліну в організмі: абсолютною – стан, коли підшлункова залоза виробляє недостатню кількість гормону, або відносною – стан, коли тканини хворої людини несприйнятливі до інсуліну при відсутності порушень секреторної функції підшлункової залози, що, в свою чергу, призводить до порушення усіх видів метаболізму, ураження судин (ангіопатії), нервів (нейропатії), поліорганної недостатності.

Цукровий діабет належить до числа найбільш поширених захворювань людини. В різних країнах світу кількість хворих на цукровий діабет складає 4-7% від загальної популяції. Епідеміологічні дослідження цукрового діабету в Україні свідчать про постійне збільшення числа хворих. Так, в 2012 році було зареєстровано 1 311 335 хворих на цукровий діабет, його поширеність склала 2 885 хворих на 100 тис. населення. Ендокринологи вважають, що фактична поширеність цукрового діабету в 3-4 рази вища. Цукровий діабет 1 типу складає 10-15% усіх хворих на діабет. Ним хворіють на планеті приблизно 20 млн., переважно молодих людей.

Розповсюдженість хвороби складає 0,5% від загальної кількості пологів, на тлі щорічного зростання кількості хворих діабетом вагітних в популяції. Проблема ведення вагітності на тлі цукрового діабету актуальна в сучасному акушерстві, незважаючи на значні досягнення в діагностиці і лікуванні. Розглядаючи історичний аспект, до появи інсуліну, пологи у жінок на тлі цукрового діабету, були поодинокі, вагітність натупала тільки у 5% жінок і загрожувала їх життю, перинатальна смертність досягала 60%. Поява інсуліну дала можливість великому відсотку жінок, страдаючих цукровим діабетом, відчувати щастя материнства, материнська смертність різко знизилась, до 1-2%. Однак, слід відмітити, що перинатальна смертність залишається достатньо високою, досягаючи 20%. У зв'язку з вищезазначеним, основна мета Сент-Вінсентської декларації 1989 року наголошує: «Добитися у хворих на цукровий діабет таких же наслідків вагітності, як у здорових жінок» Фізіологія ендокринних змін в організмі жінки під час вагітності

Фізіологія ендокринних змін в організмі під час вагітності

Визначну роль під час вагітності має створення в організмі нове ендокринне рівновагу. З моменту нидації плодового яйця в стінку матки і утворення трофобласта починається синтез останнім ЛХГ. Завдяки лютеотропного ефекту ХГ в яєчниках з менструального жовтого тіла утворюється жовте тіло вагітності. Воно здатне синтезувати прогестерон і естрогенні гормони (головним чином естрон і естрадіол). Жовте тіло зберігається протягом усього гестації, але максимальна його активність спостерігається на 4-5 тижні вагітності.

Починаючи з 3-го місяця гестаційного процесу в жовтому тілі вагітності спостерігаються дегенеративні зміни і з цього часу його функцію бере на себе плацента. Як ендокринний орган плацента працює в умовах єдиної матково-плацентарно-плодової системи.

У плаценті (сінцитій-, цитотрофобласт і децидуальної оболонці) утворюються гормони, як білкової, так і стероїдної природи. Рівень естрогенних гормонів з початку періоду активної функції плаценти (з 13 тижня вагітності) значно зростає і надалі прогресивно збільшується протягом всієї вагітності. Це відбувається тому, що на тлі підвищеного синтезу естрону і естрадіолу в яєчниках матері зростає також рівень естріолу, товари фето-плацентарний комплекс. Причому 90% його утворюється в печінці плода з дегідроепіандростерона, що продукується залозами плода і тільки 10% - в плаценті з материнської попередників (естрону і естрадіолу). Постійно зростаюча концентрація естрогену забезпечує зростання і розвиток матки, регуляцію біохімічних процесів в міометрії, збільшення активності ферментативних систем, інтенсифікацію енергетичного обміну і накопичення глікогену і АТФ, необхідних для розвитку плода. Зміни в якісному складі естрогенів відбуваються в період підготовки і розвитку родової діяльності: збільшуються фракції активних з індукторів родової діяльності (естрадіолу і естріолу). Не менш важливим стероїдних гормоном є прогестерон, який готує організм до вагітності і забезпечує нормальне її перебіг. Це обумовлено здатністю даного гормону гальмувати скорочувальну активність матки, підтримувати тонус істміко-цервікальної відділу, а також стимулювати зростання матки і судин при вагітності. Рівень прогестерону збільшується особливо після 12 тижнів вагітності. До кінця вагітності вона зростає в 10-20 разів.

Крім стероїдних, в плаценті синтезується близько 10 гормонів білкової природи. Серед них найбільше значення мають хоріонічний гонадотропін і плацентарний лактоген.

Хоріонічний гонадотропін виробляється цитотрофобластом протягом всієї вагітності, але максимум його продукції припадає на перші 10 тижнів. Саме в цей час активно функціонує жовте тіло вагітності, підтримки розвитку якого є основним призначенням хоріонічного гонадотропіну.

З 12 тижня і протягом всього терміну гестаційного процесу збільшується вироблення плацентарного лактогену, який відіграє певну роль у продукції легеневого сурфактанту і фето-плацентарної осморегуляції. Плацентарний лактоген є поліпептидний гормон, який має лакто, сомато-і лютеотропного активність. Основна його роль полягає в регуляції вуглеводного та ліпідного обмінів, посилення синтезу білка в організмі плода. Цей гормон виробляється синцитіотрофобласти плаценти, починаючи з 5-6 тижня вагітності. 90% плацентарного лактогену надходить в кров вагітної, а 10% - в амніотичну рідину. Протягом гестаційного процесу концентрація плацентарного лактогену поступово зростає, досягаючи максимального рівня на 36-37 тижні вагітності. Після цього рівень гормону стабілізується до 39 тижнів, а потім зменшується. Після пологів плацентарний лактоген швидко зникає з крові матері.

Важливу роль у фізіологічному функціонуванні системи мати-плацента-плід грають простагландини (особливо E2 і F2a). Самі вони не відносяться до справжніх гормонів, оскільки не виділяються залозами внутрішньої секреції, а синтезуються всіма тканинами організму. Але ці біологічно активні речовини здатні посилювати чи послаблювати дію гормонів на клітини-мішені. Регулюючи в них біосинтез циклічного аденозинмонофосфату, ендогенні простагландини впливають майже на всі ланки репродуктивної системи, в тому числі на активність сперматозоїдів в цервікальнослизу, процеси овуляції і стероїдогенез в яєчниках, імплантацію яйцеклітини, протягом вагітності, індукцію і регуляцію родової діяльності, лактацію. Ендокринна активність яєчників і фето-плацентарного комплексу обумовлює **новий режим роботи центральних залоз внутрішньої секреції**. Під впливом постійної імпульсації кори головного мозку підвищується активність гіпоталамуса, що призводить до посиленого синтезу ним релізінг факторів тропних гормонів гіпофіза і нейрогормонів (вазопресину і окситоцину). Вазопресин бере участь в регуляції волюмо-осмотичного гомеостазу, активує функцію гіпоталамуса плоду і впливає на секрецію кортикотропіну. Рівень цього гормону, певною мірою, залежить від естрогенної стимуляції. У перші тижні вагітності він трохи знижено, а потім помітно зростає. Окситоцин підвищує активність міометрія і стимулює клітини

молочних залоз, що обумовлює його важливе значення в індукції родової діяльності, перебігу пологів та підтримці нормального рівня лактації в післяпологовому періоді. Крім утеротонічних дій, він має помірну вазопресорну і антидиуретическое активність і дещо підвищує агрегацію формених елементів крові. До моменту розродження концентрація окситоцину в крові матері досягає максимального рівня. Однак встановлено, що навіть в цей період зміст окситоцину в фето-плацентарній системі значно вище, ніж в материнській, що свідчить про участь гіпоталамо-гіпофізарної системи плода в підготовці організму вагітної до пологів.

Помітні гістологічні та функціональні зміни виникають і в [роботі аденогіпофіза](#). У перші 3 місяці вагітності збільшується синтез лютеїнізуючого гормону і пролактину. Останній готує молочні залози до лактації, і постійне наростання його рівня в крові вагітної зі збільшенням терміну гестаційного процесу пояснюється стимулюючою дією великої кількості стероїдних гормонів, особливо естрогенів.

Паралельно збільшується продукція гіпофізом гормонів тропів (ФСГ, ЛГ, АКТГ, ТТГ, СТГ), за принципом прямого зв'язку стимулює периферичні [ендокринні залози](#) до секреції відповідних гормонів, необхідних в умовах інтенсифікації обміну речовин і зростання плоду. У тісному зв'язку з рівнем АКТГ знаходиться кора надниркових залоз, що призводить до її гіпертрофії під час вагітності і пов'язаних з цим виражених функціональних змін. В значній мірі збільшується синтез глюкокортикоїдів, що регулюють вуглеводний і білковий обмін, а також метаболізм ліпідів, з чим пов'язані гіперліпідемія і гіперхолестеринемія вагітних. Постійно зростає рівень мінералокортикоїдів, перш альдостерону, який посилюючи реабсорбцію натрію і втрату калію в збиральних трубках коркового речовини нирок, грає істотну роль в регуляції водно-сольового обміну. Під дією великої кількості статевих гормонів, які послаблюють чутливість судин до вазопресорних речовин, компенсаторно активується функція мозкового шару надниркових залоз, що призводить до посилення біосинтезу катехоламінів і підвищення рівня в крові адреналіну і норадреналіну.

З розвитком вагітності активізується функція щитовидної залози, відбувається посилений синтез її гормонів. Більшою мірою підвищується кількість пов'язаних форм тиреоїдних гормонів, а рівень вільних, активних фракцій тироксину і трийодтироніну відповідає такому до вагітності. Головна роль гормонів щитовидної залози - метаболічна, і полягає вона в підвищенні утилізації кисню, АТФ, активізації синтезу білка, що надзвичайно важливо для

нормальної модуляції процесів росту і розвитку плода. У міру прогресування вагітності збільшується синтез тиреокальцитонин. Цей гормон знаходиться в динамічному антагоністичної рівновазі з гормоном паращитовидної залози, що і зумовлює зменшення її активності під час вагітності. Тому рівень паратіроїдину в процесі розвитку вагітності падає, викликаючи порушення фосфорно-кальцієвого обміну, чим пояснюється можливість виникнення гіпокальціємії і судом.

Певні зміни встановлені і в діяльності підшлункової залози. Починаючи з II триместру вагітності, зростає продукція інсуліну, який необхідний для підтримки рівня глюкози в крові вагітної в умовах виразної інтенсифікації вуглеводного обміну в зв'язку з постійно зростаючими енергетичними потребами плода. Таким чином, функція майже всіх залоз внутрішньої секреції підвищується, створюючи новий ендокринний баланс для забезпечення нормального перебігу вагітності. Вагітність є додатковим навантаженням на організм жінки. Для забезпечення життєдіяльності, росту і розвитку ембріона та плода в організмі матері відбуваються суттєві зміни, які стосуються практично всіх систем організму. Компенсаторні зміни в органах і системах організму вагітної призводять гомеостаз у стан нестійкої напруженої рівноваги. Порушення цієї рівноваги можуть спричинити зміни гомеостазу та реалізацію тієї чи іншої акушерської чи екстрагенітальної патології, про що треба знати лікарям всіх спеціальностей.

Під час вагітності в організмі жінки відбуваються суттєві зміни, які стосуються практично всіх систем організму.

Психологічний стан

Зміни психологічного стану проявляються у вигляді емоційних відчуттів: дратливість, депресія та ін. На розвиток психологічних порушень під час вагітності впливають наступні фактори:

- гормональні і фізіологічні зміни;
- особисті властивості;
- соціально-економічний статус;
- відношення у сім'ї;
- невирішені конфлікти;

- генетична схильність (наприклад, до депресії);
- фізичні і психічні захворювання;
- вживання алкоголю та наркотиків.

Емоційні і фізичні відчуття майбутніх матерів лікарям необхідно враховувати під час нагляду за перебігом вагітності, у пологах і в післяпологовому періоді.

Дискомфортні стани

Під час вагітності доволі часто виникають типові дискомфортні стани, які не мають серйозних наслідків, але призводять до значного дискомфорту і неприємних відчуттів у вагітної. До таких станів слід відносити: втома, ранкова нудота/блювота, печія, закрепи, болі у спині, геморої, набряки ніг. Своєчасне роз'яснення вагітній про суть таких відчуттів і професійні поради лікаря значно покращують якість життя вагітної.

Імунна система

- пригнічуються фактори місцевого та загального імунітету в материнському організмі. Реакції обумовлені дією ХГЛ, плацентарного лактогену, глюкокортикоїдів, естрогенів, прогестерону, альфа-фетопротеїну, альфа-2-глікопротеїну, трофобласт- специфічного глобуліну;
- формується імунологічна толерантність між материнським організмом і плодом.

Ендокринна система

- гіпоталамус: супраоптичні та паравентрикулярні ядра посилюють утворення окситоцину та вазопресину, вони також беруть участь у регулюванні секреції аденогіпофізом фолі-, лютропіну, кортикотропіну й тиротропіну;
- гіпофіз: збільшення передньої долі гіпофізу за рахунок гіперплазії та гіпертрофії його клітин, зростає секреція гонадотропних гормонів, збільшується продукція пролактину, пригнічується продукція СТГ;
- щитоподібна залоза: збільшується у розмірах (у 35-40% вагітних), функція її збільшується, але залишається еутиреоїдною, підсилюється продукція тироксин- зв'язувального глобуліну (дія естрогенів), підвищуються рівні загального Т3 та Т4, рівень вільного Т4 залишається в межах норми;

- паращитоподібні залози функціонують з підвищеною активністю, у разі зниження їх функції розвивається гіпокальціємія, що проявляється судомми, спазмами пілоричного відділу шлунку, астматичними явищами;
- наднирники підсилюють продукцію глюкокортикоїдів, що регулюють вуглеводний та білковий обмін і мінералокортикоїдів, що регулюють мінеральний обмін;
- підвищується інсулінорезистентність (чутливість до інсуліну знижується на 50-80%), знижується вживання тканинами глюкози, знижується рівень глюкози в крові;
- яєчники: утворюється нова залоза внутрішньої секреції - жовте тіло, що продукує прогестерон (знижує збудливість і скоротливу здатність матки, створює умови для імплантації плідного яйця та правильного розвитку вагітності), функціонує перші 3,5-4 місяці вагітності;
- плацента: з 7 доби вагітності відзначається зростання концентрацій хоріонічного гонадотропіну людини (бета-ХГЛ) та прогестерону, естрогени синтезуються переважно комплексом плацента-плід з метаболітів холестерину матері, а їхня продукція в нормі неухильно збільшується, що забезпечує рост і розвиток матки, регуляцію біохімічних процесів у міометрії, збільшення активності ферментних систем, підвищення енергетичного обміну, накопичення глікогену та АТФ. Плацентарний лактоген (ПЛ) - утворюється синцитіотрофобластом плаценти з 5-6 тижня вагітності (90% ПЛ перебуває у плазмі вагітної і 10% - в амніотичній рідині) і його максимальна концентрація визначається на 36-37 тижні вагітності, потім його рівень стабілізується і починає знижуватись з 40-41 тижня вагітності. Концентрація ПЛ прямо корелює з масою плода і різко зростає у разі захворювання нирок у матері.

Центральна нервова система

- збуджуваність кори головного мозку знижується до 3-4 місяця, а потім поступове підвищення збуджуваності (пов'язано з формуванням у корі головного мозку вогнища підвищеної збудливості - гестаційної домінанти, що проявляється певною загальмованістю вагітної та спрямуванням її інтересів на виношування вагітності);
- знижена збуджуваність відділів ЦНС, які знаходяться нижче, а також рефлекторного апарату матки. Напередодні пологів збуджуваність спинного мозку і нервових елементів матки збільшується;

- змінюється тонуc вегетативної нервової системи, що зумовлює на ранніх термінах вагітності такі симптоми, як сонливість, підвищену дратівливість, плаксивість, запаморочення.

Серцево-судинна система

- відзначається: зниження адаптації до фізичних навантажень; збільшення кровонаповнення яремних вен, набряклість периферичних тканин;
- серце: систолічний шум (95%) та систолічний ритм галопу (90%);
- центральна гемодинаміка: збільшення об'єму крові, що циркулює (ОЦК) починається з 6 тижня вагітності, швидко збільшується до 20-24 тижнів і у 36 тижнів збільшення становить 35-45%. Збільшення ОЦК відбувається за рахунок збільшення об'єму плазми, що циркулює (ОЦП);
- серцевий викид чи хвилинний об'єм серця (ХОС): підвищується на 30-40% починаючи з ранніх термінів вагітності і досягаючи максимуму у 20-24 тижні вагітності. У першій половині вагітності серцевий викид збільшується за рахунок зростання ударного об'єму серця (на 30 - 40%). У другій половині вагітності переважно за рахунок підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) на 15%. Зростання ХОС пояснюють дією на міокард плацентарних гормонів (естрогени і прогестерон) і частково як наслідок формування матково-плацентарного кола кровообігу;
- зниження систолічного і діастолічного АТ з початку вагітності до 24 тижня вагітності (на 5-15 мм рт.ст. від вихідного); зниження системного судинного опору на 21%; зниження опору легеневих судин на 35% (пояснюється судинорозширювальною дією прогестерону);
- периферичний судинний опір знижується (релаксивна дія на судинну стінку ХГЛ, естрогенів, прогестерону і формування матково-плацентарного кола кровообігу, який має низький судинний опір);
- центральний венозний тиск (ЦВТ) у III триместрі дорівнює у середньому 8 (4-12) см вод. ст., у невагітних 3,6 (2-5) см вод.ст.;
- збільшення венозного тиску (7-10 мм рт.ст.) у нижніх кінцівках (обумовлено механічним тиском матки на нижню порожнисту і вени тазу більш ніж у 10 разів зростаючим матковим кровоплином під час вагітності), розслаблюючою дією прогестерону на судинну стінку, зниженням осмотичного тиску крові,

підвищеною проникненістю капілярів (дія прогестерону та альдостерону), зростанням внутрішньотканинного тиску (утримання натрію), що пояснює схильність до набряків, варикозного розширення вен та геморою;

- зміщення позиції серця ближче до горизонтальної і зменшення кута дуги аорти, що пов'язано з підняттям діафрагми і призводить до збільшення навантаження на лівий шлуночок серця;
- ЕКГ - зміщення електричної осі серця вліво.

Система крові

- об'єм плазми зростає з 2600 мл на 45% (1250 мл - перша вагітність, та 1500 мл під час наступних вагітностей) і становить 3900-4000 мл;
- загальний об'єм еритроцитів збільшується від 1400 мл на 33%, що пояснюється дією еритропоєтину, хоріонічного гонадотропіну або плацентарного лактогену;
- фізіологічна гіперплазмія характеризується зниженням гематокритного числа до 30% , гемоглобіну з 135-140 до 110-120 г/л. і необхідна для потреб матері і плода, захищає від синдрому нижньої порожнинної вени, компенсує крововтрату під час пологів, знижує в'язкість крові і тим самим знижує периферійний опір;
- рівень гематокриту та альбуміну знижується на 25% (результат гемодилуції);
- рівень гемоглобіну змінюється і в середньому він становить до 12 тижнів вагітності 122 г/л, до 28 тижня - 118 г/л, до 40 тижня 129 г/л;
- кількість лейкоцитів збільшується у периферичній крові і в першому триместрі вагітності їх кількість становить 3000-15000/мм³, у другому та третьому триместрах 6000-16000/мм³, під час пологів кількість лейкоцитів може сягати 20000-30000/мм³;
- кількість тромбоцитів перебуває у межах нормальних (для вагітних) значень, але з прогресуванням вагітності має місце поступове зниження їх рівня;
- система гемостазу: притаманний стан гіперкоагуляції (протягом усієї вагітності постійно прогресує збільшення рівню фібриногену (I фактор) у 2 рази (до 600 мг%) та факторів VN-X, фібринолітична активність крові знижується;

- ШОЕ збільшується до 40 - 50 мм/год;
- зниження $p\text{CO}_2$ крові (на 15-20%), що сприяє переходу вуглекислоти через плаценту;
- підвищується $p\text{O}_2$;
- збільшується доставка кисню до тканин та плаценти;
- підвищується екскреція бікарбонатів.

Дихальна система

- відзначається: поява задишки (65% жінок), набряки слизової носа, носові кровотечі, збільшення окружності грудної клітки, купол діафрагми підіймається на 4 см, розширюється нижня апертура грудної клітки;
- підвищується: потреба в кисні, тиск кисню, дихальний об'єм (30-40%), ємкість вдиху (5%), життєва ємкість легень, хвилинний об'єм (на 40%), тиск кисню;
- знижується - функціональний залишковий об'єм і об'єм видиху приблизно на 20%, загальна ємкість легень (на 5%), вміст вуглекислого газу (помірний дихальний алкалоз)

Шлунково-кишковий тракт

- апетит збільшується, іноді з незвичними смаковими пристрастями;
- відзначається: ранкова нудота (майже у 70% вагітних), частота якої максимально припадає на 8-10 тижні вагітності і припиняється між 14 і 16 тижнями (пояснюється підвищенням прогестерону, ХГЛ, розслабленням гладких м'язів шлунку);
- підвищується частота гінгівітів, можуть виникати рясно васкуляризовані пухлини, які регресують після родів;
- знижується вірогідність виникнення виразкової хвороби шлунку (пов'язують із підсиленням секреції муцину слизовою оболонкою шлунку та зниженням секреції соляної кислоти);
- збільшується ризик гастроєзофагального рефлюксу, що обумовлено гіпотонією стравоходу, зниженням тонушу шлунково-стравохідного сфінктера та анатомічним зміщенням шлунку;

- зростає частота (до 30%) закрепів (обумовлено зниженням перистальтики кишківника та розширенням гемороїдальних вен за рахунок підвищення центрального венозного тиску й дії прогестерону);
- підвищується ризик утворення жовчного каміння за рахунок розширення і погіршення евакуації жовчі з жовчного міхура та підвищення вмісту холестерину в крові;
- печінка: підсилюється кровообіг, розміри печінки не збільшуються, підвищується вміст лужної фосфатази (за рахунок додаткового утворення у плаценті), збільшується активність аспартатамінотрансферази (АСТ), знижується продукція альбумінів і підвищується концентрація глобулінів, відбувається підвищення синтетичної функції печінки (ліпідемія з високим рівнем холестерину та його ефірів), знижується антитоксична функція печінки;
- збільшується частота геморою - результат закрепів, підвищеного венозного тиску і розслаблюючої дії прогестерону на судинну стінку.

Обмін речовин

- основний обмін збільшується на 20%;
- збільшується потреба у кілокалоріях у середньому до 2000 - 3200 ккал у день (150 ккал/день у I триместрі і 350 ккал/день у II та III триместрах вагітності);
- підсилюються пластичні процеси (перевага процесів анаболізму над процесами катаболізму);
- посилюється синтез РНК, що призводить до підвищення синтезу білків у рибосомах;
- жировий обмін - підвищується асиміляція жирів, знижується процес їх окислення, що призводить до накопичення в крові кетонових тіл, γ -аміномасляної та ацетоуксусної кислот, збільшується відкладання жиру у різних органах та тканинах (наднирники, плацента, шкіра, молочні залози та ін.);
- вуглеводний обмін - лабільний вміст цукру в крові (деяке перевищення норми) і періодичне появлення цукру у сечі;
- обмін вітамінів і мікроелементів збільшується за рахунок значної активізації процесів клітинного метаболізму в організмі матері і плода.

Нирки

- анатомічні зміни: збільшення розміру нирок (у середньому на 1-1,5 см), розширення чашково-мискової системи (на 15 мм у правій та на 5 мм у лівій нирці), збільшення діаметру сечівників на 2 см (частіше правого сечівника за рахунок повороту та зміщення матки вправо і притиснення сечівника до термінальної лінії тазу), обумовлюють підвищений ризик захворювання пієлонефритом. Дилатація сечових шляхів починається у I і досягає максимуму у II та III триместрах вагітності (пояснюється дією плацентарного прогестерону та меншою мірою стисненням сечових шляхів маткою);

- функціональні зміни: змінюється фільтраційна здатність нирок - до 16 тижня вагітності нирковий кровоплин зростає на 75%, клубочкова фільтрація підвищується вже з 10 доби вагітності до 50% (пов'язано з артеріоділатацією і вторинною затримкою Na та води в організмі). У II та III триместрах вагітності клубочкова фільтрація зменшується, а канальцева реабсорбція залишається незмінною, що спричиняє до збільшення загальної кількості рідини в організмі вагітної (до 7 літрів). Кліренс креатиніну збільшується на 40%, збільшується екскреція глюкози, фільтрація білків не змінюється. Іноді може бути фізіологічна (ортостатична) альбумінурія (сліди білка) та глюкозурія, що пов'язано з підвищенням проникності капілярів.

Геніталії

- розміри матки збільшуються, об'єм зростає в 1000 разів, вага матки збільшується з 50-60 г у невагітному стані до 1000 г у кінці вагітності (збільшення за рахунок переважно гіпертрофії клітин міометрію);

- форма матки подовжена, куляста на 8 тижні і знов подовжена на 16 тижні вагітності;

- позиція матки - матка виходить з порожнини тазу, повертається і нахиляється вправо;

- консистенція матки прогресивно пом'якшується, що зумовлено підвищеною васкуляризацією та наявністю амніотичної рідини;

- шийка матки розм'якчується і стає ціанотичною;

- межа між ендо- і екзоцервіксом - межа перехідного епітелію зміщується назовні і формується ектопія циліндричного епітелію, яку не можна розглядати як "ерозію";

- скорочення матки з першого триместра нерегулярні і безболісні (перейми Брекстон- Гіксона), але в пізніх термінах це спричиняє дискомфорт і може бути причиною

хибного пологового болю;

- ємкість матки зростає з 4-8 мл у невагітному стані до 5000 мл у кінці вагітності;

- міометрій відбувається

гіпертрофія (ефект естрогенів), гіперплазія (ефект прогестерону), окремі м'язові волокна

подовжуються у 15 разів;

- кровоносні судини матки

розширюються, подовжуються,

особливо венозні, утворюються нові судини, за рахунок чого матковий кровоплин зростає більш ніж у 10 разів (до вагітності він становить 2 -

3% хвилиного об'єму серця (ХОС), а в пізні терміни вагітності 20-30% ХОС - 500700 мл/хв). Утворюється маткове коло кровообігу - "друге серце", яке тісно пов'язане з плацентарним і плодовим кровоплином; (Мал. 11)

- нервові елементи матки - збільшується кількість чутливих, баро-, осмо-, хемо- та інших рецепторів;

- біохімічні зміни - значне зростання кількості актоміозину, креатинфосфату і глікогену, зростає активність ферментних систем (АТФаза актоміозину та ін.), накопичуються високоенергетичні сполуки (глікоген, макроергічні фосфати), м'язові білки та електроліти (іони кальцію, натрію, калію, магнію, хлору та ін.);

- маткові труби - потовщуються, кровообіг в них значно посилюється;

- яєчники - дещо збільшуються, але циклічні процеси в них припиняються. Жовте тіло після 16 тижня вагітності зазнає інволюції;

- зв'язки матки - значно потовщуються і подовжуються, особливо круглі і крижово- маткові;

- ціаноз вульви - результат підвищеного кровопостачання, утруднення відтоку крові по венах, які стискаються збільшеною маткою, і зниження тону судин;
- гіперпігментація шкіри вульви і промежини - пояснюється підвищенням концентрації естрогенів та меланостимулюючого гормону;
- збільшення кількості піхвових виділень і зниження їх рН (4,5-5,0) результат гіперплазії піхвового епітелію, збільшення кровообігу і трансудації;

Маса тіла

- середня прибавка 10 - 12 кг і залежить від конституції;
- зростання маси відбувається в основному в другому та третьому триместрах (350 - 400 г/тиждень);
- з набраної маси трохи більше половини іде в тканини матері (кров, матка, жир, груди), а решта на плід (3000-3500 г), плаценту (650 г), навколоплідні води (800 г) та матку (900 г).

Шкіра

- судинні зірочки - на обличчі, руках, верхній половині тулуба;
- долонна еритема - зумовлена збільшенням на 20% загального обміну речовин і на 16% кількості капілярів, які раніше не функціонували;
- смуги розтягнення (*striae gravidarum*) - на нижніх ділянках живота, молочних залозах і стегнах, які мають спочатку рожевий або багровий колір (пов'язано з розтягненням

сполучно-тканинних і еластичних волокон шкіри)• гіперпігментація - у ділянці пупка, ореоли молочних залоз, білої лінії живота, шкіра вульви і промежини, може з'являтися "маска вагітності", чи хлоазма (мелазма);

- пупок - згладжується у другій половині і випинається наприкінці вагітності;
- невуси - збільшуються у розмірах і стають більш пігментованими (різке збільшення потребує консультації спеціаліста);
- потові і сальні залози - гіперпродукція іноді призводить до появи акне;

- волосся - іноді на шкірі обличчя, живота і стегон відзначається ріст волосся, що зумовлено підвищеною продукцією андрогенів наднирниками і частково плацентою. Має місце значне випадіння у перші 2 - 4 місяці і поновлення нормального росту волосся через 6 - 12 місяців після пологів.

Молочні залози

- відчуття поколювання і розпирання - пов'язано із значним збільшенням кровопостачання молочних залоз;
- розвиток вивідних протоків (вплив естрогенів) і альвеол (вплив прогестерона);
- активація гладких м'язів сосків і збільшення монтгомерових фолікулів і маленьких горбиків біля ореоли;
- збільшення маси - з 150-250 г (до вагітності) до 400-500 г (наприкінці її);
- продукується молозиво - частіше у жінок, які народжували (сумісна дія естрогенів, прогестерону, пролактину, плацентарного лактогену, кортизолу й інсуліну).

Кістково-м'язова система

- збільшення компенсаторного люмбального лордоза, що проявляється болями у нижніх відділах попереку;
- розвиток відносної слабкості зв'язок - дія релаксину і прогестерону. Лонне зчленування стає рухливим і розходиться на 0,5-0,6 см приблизно у 28-30 тижнів, що призводить до нестійкої ходи, (сімфізопатія);
- збільшення нижньої апертури грудної клітини;
- обмін кальцію - концентрація іонізованої форми кальцію в сироватці крові не змінюється за рахунок збільшення продукції паратиреоїдного гормону, знижується загальна кількість кальцію за рахунок його мобілізації на потреби плода. За фізіологічного перебігу вагітності обмін солей у кістках збільшується (вплив кальцитоніну), але щільність кісток не втрачається;
- збільшення гризових дефектів, особливо у ділянці пупка та по середній лінії - діастаз прямих м'язів (результат збільшення матки і її тиснення на передню черевну стінку зсередини).

Обмін речовин

- основний обмін збільшується на 20%;
- збільшується потреба у кілокалоріях у середньому до 2000 - 3200 ккал у день (150 ккал/день у I триместрі і 350 ккал/день у II та III триместрах вагітності);
- підсилюються пластичні процеси (перевага процесів анаболізму над процесами катаболізму);
- посилюється синтез РНК, що призводить до підвищення синтезу білків у рибосомах;
- жировий обмін - підвищується асиміляція жирів, знижується процес їх окислення, що призводить до накопичення в крові кетонових тіл, γ -аміномасляної та ацетоуксусної кислот, збільшується відкладання жиру у різних органах та тканинах (наднирники, плацента, шкіра, молочні залози та ін.);
- вуглеводний обмін - лабільний вміст цукру в крові (деяке перевищення норми) і періодичне появлення цукру у сечі;
- обмін вітамінів і мікроелементів збільшується за рахунок значної активізації процесів клітинного метаболізму в організмі матері і плода.
(800 г) та матку (900 г).

Молочні залози

- відчуття поколювання і розпирання - пов'язано із значним збільшенням кровопостачання молочних залоз;
- розвиток вивідних протоків (вплив естрогенів) і альвеол (вплив прогестерона);
- активація гладких м'язів сосків і збільшення монтгомерових фолікулів і маленьких горбиків біля ореоли;
- збільшення маси - з 150-250 г (до вагітності) до 400-500 г (наприкінці її);
- продукується молозиво - частіше у жінок, які народжували (сумісна дія естрогенів, прогестерону, пролактину, плацентарного лактогену, кортизолу й інсуліну).

Кістково-м'язова система

- збільшення компенсаторного люмбального лордоза, що проявляється болями у нижніх відділах попереку;

- розвиток відносної слабкості зв'язок - дія релаксину і прогестерону. Лонне зчленування стає рухливим і розходиться на 0,5-0,6 см приблизно у 28-30 тижнів, що призводить до нестійкої ходи, (сімфізопатія);
- збільшення нижньої апертури грудної клітини;
- обмін кальцію - концентрація іонізованої форми кальцію в сироватці крові не змінюється за рахунок збільшення продукції паратиреоїдного гормону, знижується загальна кількість кальцію за рахунок його мобілізації на потреби плода. За фізіологічного перебігу вагітності обмін солей у кістках збільшується (вплив кальцитоніну), але щільність кісток не втрачається;
- збільшення гризових дефектів, особливо у ділянці пупка та по середній лінії - діастаз прямих м'язів (результат збільшення матки і її тиснення на передню черевну стінку зсередини).

Чинники ризику потенційного діабету:

- ✓ Обтяжений щодо цукрового діабету родинний анамнез;
- ✓ Гестаційний діабет при попередній вагітності;
- ✓ Ожиріння (ІМТ >27кг/м²);
- ✓ Великий плід (> 4000 г) в анамнезі;
- ✓ Мертворождення в анамнезі, вади розвитку плода;
- ✓ Багатоводдя;
- ✓ Глюкозурія (вдвічі більше)

Догляд до зачаття на тлі прегестаційного діабету

1. Всі жінки репродуктивного віку з діабетом 1-го або 2-го типу повинні отримувати консультації з надійного контролю народжуваності, важливості глікемічного контролю до вагітності, впливу індекса маси тіла (ІМТ) на результати вагітності, необхідність прийому фолієвої кислоти, також необхідність припинення застосування потенційно ембріопатичних ліків до вагітності. Для профілактики вроджених вад розвитку необхідна стабільна компенсація цукрового діабету за 2-3 місяці до зачаття і на протязі перших 7 тижнів вагітності. 2. Жінки з цукровим діабетом 2-го типу та нерегулярними менструаціями/ СПКЯ, які починають прийом метформіну або

тіазолідіндіону, слід повідомити, що фертильність може бути покращена і попередити про можливу вагітність.

3. Жінки з діабетом 1 або 2 типу, що планують вагітність, повинні:

а) Отримати консультування щодо зачаття, що включає оптимальний контроль діабету і харчування, переважно в консультації з міждисциплінарною командою з вагітності, щоб оптимізувати материнські і неонатальні результати;

б) Прагнути досягти до зачаття HbA_{1c} - 7%, щоб знизити ризик:

- спонтанного аборту
- вроджених аномалій розвитку
- прееклампсії
- прогресування ретинопатії під час вагітності для діабету 1-го типу

в) Доповнення в раціон мультивітамінів, що містять 5 мг фолієвої кислоти не менше 3 місяців до зачаття і до 12 тижнів після зачаття. Слід продовжити прийом полівітамінів, що містять 0,4-1,0 мг фолієвої кислоти від 12 тижнів після зачаття до 6 тижнів після пологів, або до тих пір, поки триває грудне вигодування;

г) Припинити прийом препаратів, які потенційно є ембріопатичним, в тому числі будь-які з наступних класів:

- інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II до зачаття або при настанні вагітності
- статини

4. Жінки з цукровим діабетом 2-го типу, які планують вагітність, повинні перейти від неінсулінових антигіперглікемічних засобів до інсуліну для контролю глікемії. Жінки з прегестаційним діабетом, які мають також СПКЯ, можуть продовжити метформін для індукції овуляції. Оцінка та ведення ускладнень.

5. Жінки повинні пройти офтальмологічну оцінку лікарем-офтальмологом

6. Жінки повинні пройти скринінг на хронічні захворювання нирок до вагітності. Жінки з мікроальбумінурією мають підвищений ризик розвитку гіпертонії і прееклампсії і повинні спостерігатися щодо цих станів.

Забезпечення фізіологічного перебігу вагітності, розвитку плода, і народження здорової дитини –можлива реальність при умові сумісних зусиль лікарів міждисциплінарної команди: акушера-гінеколога, ендокринолога (за необхідністю-нефролога, офтальмолога, хірурга, ортопеда, невролога) і пацієнтки. Необхідна щоденна корекція інсулінотерапії, бо в цей період особливо важливо підтримувати стабільний рівень компенсації вуглеводного обміну. Гіперглікемія підвищує ризики для матері і її внутрішньоутробного плода, у зв'язку з чим, норми рівня цукру крові для вагітних з цукровим діабетом більш жорсткі: натще – 3,8-5,2 ммоль/л, перед прийомом їжі – 3,8-5,8 ммоль/л, через годину після їжі - <7,8 ммоль/л, через 2 години після прийому їжі - < 6,7 ммоль/л, перед сном - 5,5-5,8 ммоль/л, в 3 години ранку – 5,0-5,5 ммоль/л, відсутність кетонурії, протеїнурії, мікроальбумінурії. Рівень артеріального тиску повинен дорівнювати менше 133/85 мм.рт.ст.

Контроль показників глікемії є важливішою умовою сприятливого перебігу і розродження вагітних з цукровим діабетом. При цьому, згідно рекомендацій Американської діабетичної асоціації, середній рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у жінок, хворих на цукровий діабет, повинен бути нижчим, ніж у невагітних. З метою забезпечення фізіологічного перебігу вагітності у пацієнток з цукровим діабетом, слід дотримуватися таких же показників глікемії, як у здорових вагітних. В свою чергу, у здорових вагітних рівень HbA_{1c} достовірно нижчий ніж у здорових невагітних. За даними L.Ringholm Nielsen et al.(2004), верхня границя норми на ранніх строках вагітності HbA_{1c} - 5,7%, на більш пізніх строках - 5,6%, в той час, як у невагітних - 6,3%.

Ризик розвитку гестаційного діабету оцінюють при першому візиті вагітної до акушера-гінеколога жіночої консультації, з наступним формуванням груп ризику. До групи високого ризику розвитку гестаційного діабета відносять жінок з:

- Ожирінням (ІМТ > 30 кг/м²);
- Гестаційним діабетом в анамнезі;
- Цукровим діабетом у родичів першої лінії родинності;
- Вказівкою на порушення вуглеводного обміну в анамнезі (поза вагітністю).

Для віднесення до групи високого ризику достатньо наявності одного з вищенаданих ознак.

В клінічній практиці відрізняють **три основних види цукрового діабету:**

- ЦД 1-го типу – інсулінзалежний (ІЗЦД);
- ЦД 2-го типу – інсулінонезалежний (ІНЦД);
- ЦД 3-го типу – гестаційний діабет(ГД),що розвивається після 28 тижня вагітності і є транзитним порушенням утилізації глюкози у жінок на тлі вагітності.

Особливості інсулінзалежного та інсуліннезалежного цукрового діабету

| Клінічні прояви та лабораторні дані | ІЗЦД | ІНЦД |
|---|---------------------------------|---|
| Частота | 10-20% хворих на ЦД | 80-90% хворих на ЦД |
| Початок | Швидкий | Повільний |
| Вік початку захворювання | Зазвичай до 25 років | Зазвичай після 30 років |
| Симптоматика | Виражена | Частіше відсутня |
| Інсулінозалежність | Є | Відсутня |
| Спадковість | Прояви не завжди | Має місце |
| Ураження в-клітин pancreas | Є | Немає |
| Ожиріння | Відсутнє | Більш ніж у 60% хворих |
| Розвиток діабетичних мікроангіопатій | Через кілька років | Присутні на момент діагностики |
| Конкордантність у близнюків | У 50% | У 95% |
| Стан інсулінових рецепторів | В межах норми | Кількість рецепторів зменшена або порушена їх функція |
| Вміст інсуліну в плазмі | Зменшено, до повної відсутності | Збільшене або в межах норми |
| Схильність до кетоацидозу | Спостерігається | Відсутня |
| Реакція на інсулін | Спостерігається | Відсутня, інсулінорезистентність |
| Реакція на цукрознижуючі пероральні препарати | Відсутня, або слабка | Позитивна |

Згідно класифікації ВОЗ (1999) відрізняють наступні типи ЦД:

ЦД 1-го типу(інсулінзалежний):

- Аутоімунний
- Ідіопатичний

ЦД 2-го типу(інсулінонезалежний)

Інші специфічні типи діабету:

- Генетичні дефекти в- клітинної функції;
- Генетичні дефекти в дії інсуліну;
- Хвороби екзогенної частини підшлункової залози;
- Ендокринопатії;
- Діабет,індукований ліками;
- Інфекції
- Інші генетичні синдроми,що інколи поєднуються з діабетом

Ступінь тяжкості:

- Легкий
- Середній
- Тяжкий

Стан метаболічного контролю:

- компенсація
- субкомпенсація
- декомпенсація

**Класи цукрового діабету у вагітних
(P.White, 1949, 1978)**

A- гестаційний діабет (A₁ – лікується дієтою,не потребує інсулінотерапії;A₂ – потребує інсулінотерапії);

- **B – початок хвороби після 20 років,тривалість менше 10 років;**
- **C – початок у 10-20 років,тривалість 10-20 років;**
- **D – початок у віці до 10 років або тривалість хвороби більше 20 років,може бути непроліферативна ретинопатія та/або ангіопатія судин нижніх кінцівок;**
- **F – є діабетична нефропатія;**
- **H – є атеросклероз коронарних судин з проявами ішемічної хвороби серця;**
- **R – є проліферативна ретинопатія або крововиливи у склоподібне тіло**

- **T –стан після трансплантації нирки.**

Цукровий діабет 1-го типу – це метаболічне аутоімунне захворювання, що супроводжується руйнуванням β-клітин підшлункової залози. При цукровому діабеті 1-го типу втрата β-клітин підшлункової залози, що виробляють інсулін, призводить до абсолютного дефіциту інсуліну. Характеризується початком розвитку у дитячому або підлітковому віці, супроводжується абсолютним дефіцитом інсуліну, нестійким перебігом, на фоні нормальної маси тіла, на тлі швидкого прогресування схильністю до кетоацидозу і розвитку кетоацидотичної коми, появою ангіопатій та мікроангіопатій, наявністю аутоантитіл до власних антигенів β-клітин підшлункової залози. Наслідується по аутосомно-рецесивному типу. Ризик розвитку діабета у потомства при захворюванні матері – 2-3%, батька – 6,1%, обох батьків – значно зростає, до 20%. Спостерігається в 0,8- 0,85% випадків.

Цукровий діабет 2-го типу – характеризується порушенням чутливості рецепторів підшлункової залози до інсуліну, інсулінорезистентністю; виникає у людей старше 30-35 років, частіше на тлі ожиріння, характерна відносна інсулінова недостатність, що супроводжується гіперглікемією без кетозу, дисліпідемією, можливий розвиток гіперосмолярної коми. При ЦД 2-го типу, у зв'язку з пізнім початком і невеликих метаболічних розладах, стан репродуктивної системи суттєво не порушується. Ризик розвитку діабета у потомства дуже великий у зв'язку з аутосомно-домінантним типом успадкування. Спостерігається у 0,15- 0,2% вагітних.

Ступені тяжкості цукрового діабету

| Критерії | Легкий | Середній | Тяжкий |
|-------------------------|---------------------|--|---------------------|
| Глікемія натще | < 8 ммоль/л | < 14 ммоль/л | >14 ммоль/л |
| Глюкозурія | < 20 г/л | < 40 г/л | >40 г/л |
| Кетоз | - | епізоди | часто |
| Кетоацидоз | - | нетяжкий | тяжкий |
| Ангіопатії | Немає, або 1 стадія | 1-2 стадія | 2-3 стадія |
| Підтримання компенсації | Дієта | Цукрознижуючі засіби або інсулін до 40 Од/доб. | Інсулін >40 Од/добу |

Вагітність супроводжується суттєвими зрушеннями у метаболізмі глюкози, змінами секреції інсуліна і інших гормонів, залучених у процес обміну речовин. Інсулін є анаболічним гормоном, що сприяє утилізації глюкози та біосинтезу глікогену, ліпідів, протеїнів. На тлі нестачі інсуліну порушується процес утилізації глюкози, збільшується глюконеогенез, що призводить до гіперглікемії. Слід пам'ятати, що гіперглікемія є основною ознакою цукрового діабету. Енергетичні потреби внутрішньоутробного плоду, плаценти забезпечуються в більшій мірі за рахунок глюкози, яка транспортується в фетоплацентарну систему із організму матері. Зміни вуглеводного обміну пов'язані з впливом плацентарних гормонів: естрогенів, плацентарного лактогена, прогестерона і кортикостероїдів. Завдяки ліполітичній дії плацентарного лактогена в організмі вагітної зростає рівень вільних жирних кислот, які у подальшому задовольняють енергетичні потреби материнського організму, тим самим зберігаючи глюкозу для енергетичних потреб внутрішньоутробного плода і плаценти. В динаміці розвитку терміну вагітності спостерігається зниження рівня глюкози в плазмі натще. Цей факт обумовлений двома причинами: 1) уповільнення процесу глюконеогенеза, обумовленого стрімким зниженням рівня амінокислот; 2) посилення застосування глюкози плацентою.

Рівні глюкози на протязі вагітності

В першій половині вагітності спостерігається підвищення чутливості тканин материнського організму до інсуліну, як результат зниження рівня глюкози натще.

Для другої половини вагітності характерно значне зростання рівня плацентарних гормонів, які пригнічують утилізацію глюкози тканинами материнського організму. Цей процес забезпечує достатнє надходження глюкози в фетоплацентарну систему і забезпечує енергетичні потреби плаценти і внутрішньоутробного плода. У зв'язку з цим, у вагітних рівень глюкози в крові після прийому їжі вищий, ніж у невагітних. Як слідство, постійна легка гіперглікемія обумовлює фізіологічну гіперінсулінемію. В той же час спостерігається фізіологічна інсулінорезистентність, що обумовлена діабетогенними властивостями плацентарних гормонів – естрогенами, прогестероном, плацентарним лактогеном і пролактином. Інсулінорезистентність також сприяє гіперінсулінемії. Гіперглікемія гальмує секрецію глюкагона, що призводить до перетворення значної частини глюкози на тригліцериди. Внаслідок ліполізу утворюються вільні жирні кислоти, тригліцериди та кетонів тіла. Відмічається схильність до кетозу на тлі фізіологічного перебігу вагітності.

Слід пам'ятати, що материнський інсулін не проникає через плаценту. На 10-12 тижні вагітності в підшлунковій залозі внутрішньоутробного плода з'являються диференційовані β -клітини, здатні до секреції інсуліна. Фізіологічна легка гіперглікемія материнського організму призводить до підвищення рівня глюкози в крові плода, що стимулює секрецію інсуліна.

В другій половині вагітності, на пізніх строках вагітності, на тлі активності плацентарного лактогену, посилюються процеси ліполізу, що призводить до підвищення рівня гліцерина і вільних жирних кислот в плазмі крові. Як слідство – посилюються процеси кетогенезу. Вплив плацентарних гормонів – другий механізм посилення кетогенезу. Як наслідок, кетонові тіла (β -оксимасляна і ацетоуксусна кислоти) вільно проходять через плаценту і забезпечують енергетичні затрати внутрішньоутробного плоду.

На протязі перебігу фізіологічної вагітності відмічається пониження рівня глікемії, інколи натще, досягає максимального рівня здорових невагітних: в плазмі венозної крові до 6,1 ммоль/л, в цільній капілярній крові – до 5,5 ммоль/л. Вміст рівня глікемії в цільній капілярній крові натще вміщують 3,3-4,4 ммоль/л, через 2 години після прийому їжі – не більш ніж 6,7 ммоль/л. Згідно даним результатів більшості досліджень, рівень глюкози натще в цільній капілярній крові дорівнює 5,3 ммоль/л і вище, визначений двічі, слід розглядати у вагітних, як гіперглікемію.

Також слід пам'ятати, що у вагітних можлива глюкозурія (глюкозурія вагітних), обумовлена змінами у фільтраційній функції нирок, а не обумовлені порушеннями вуглеводного обміну.

Патогенез ускладнень процесу гестації

В результаті сучасних генетичних досліджень доведено – в передімплантаційний період можливо успадкування схильності до розвитку цукрового діабету. Хромосомні мутації, що успадковуються, можуть призводити до розвитку захворювання. Генні мутації в цей особливий період призводять до загибелі зиготи. Цукровий діабет, що супроводжується порушеннями кліткового метаболізму і ангіопатії несприятливо впливає на процес ембріогенеза – розвивається діабетична ембріопатія. Згідно даним сучасної літератури, високий ризик тератогенного ефекту, хибної закладки нервової трубки, що обумовлює порушення закладки органів і систем, призводячи до формування аномалій розвитку. Також доведено, що підшлункова залоза внутрішньоутробного плода до 8-12 тижнів вагітності не виробляє власний інсулін, при тому, що

материнський інсулін не проникає через плаценту. Як наслідок, надходження від матері до плоду великої кількості глюкози в цей період вагітності призводить до істотного порушення обмінних процесів, посиленню перекисного окислення ліпідів, накопиченню комплексів, що мають тератогенну дію.

Формується первинна плацентарна недостатність. Згідно даним С.В.Апресяна(2009), спостерігається недостатність інвазії цитотрофобласта, порушення матково-плодового кровотоку, відсутність гестаційних змін в міометральній частині матково-плацентарних артерій великого відсотку площі плацентарної ділянки. Такі патологічні зміни на початку вагітності призводять у подальшому до розвитку неповноцінної васкуляризації і розвитку хоріального комплексу, відставання формування котиледонів, що призводить до дисфункції плаценти. Подальший перебіг вагітності ускладнюється уповільненням дозрівання ворсин, затримкою і дисоціацією їх розвитку. Наявність незрілих термінальних ворсин призводить до неповноцінного метаболізму і неповноцінного синтезу гормонів. Патологічні зміни плацентарного ложа спостерігаються у вигляді формування гіпопластичної плаценти, наявності кальцинатів, судинні аномалії у вигляді атрезії артерії пуповини, формування артеріо-артеріальних анастомозів. Таким чином, основним патогенетичним механізмом формування первинної плацентарної недостатності є тканинна гіпоксія біометрія, як результат гемодинамічних розладів в матці, неповноцінність плацентарного ложа – створюються несприятливі умови для розвитку трофобласта і життєзабезпечення ембріона, що призводить у подальшому до переривання вагітності або розвитку плацентарної недостатності на тлі пролонгування в патологічного перебігу гестаційного процесу. У другій половині вагітності висока імовірність розвитку акушерського ускладнення-гестозу. Ця відмінність обумовлена наявністю діабетичної мікроангіопатії з ураженням судів головного мозку, малого тазу, плаценти, матки, розвитком ДВС-синдрому. Тяжкий перебіг акушерських ускладнень також обумовлений діабетичним ураженням нирок. Діабетична нефропатія маніфестує вузелковим інтракапілярним гломерулосклерозом. Хронічна ниркова недостатність при діабетичній нефропатії розвивається раніше і складає загрозу для життя матері у зв'язку з тим, що на тлі погіршення функції нирок можливий розвиток уремії. Відсоток випадків мертвонародження при обтяженні перебігу вагітності гестозом сягає 18-46%. Також, в патогенезі многоводдя, яке ускладнює перебіг вагітності на тлі цукрового діабету, відіграє роль поліурія внутрішньоутробного плоду, реакція амніотичної оболонки у відповідь на підвищений рівень глюкози в навколоплідних водах, бо глюкоза проникає через плаценту. Поглиблюються гемодинамічні розлади матково-фето-плацентарного басейну, погіршується

гормонопродуруюча функція плаценти, і як результат цих патологічних процесів, погіршується життєдіяльність внутрішньоутробного плоду, розвивається дистрес-синдром (до 50%), діабетична фетопатія (до 80%), множинні вади розвитку (6-8%) і, як наслідок, антенатальна загибель плода (до 1%). Зазвичай внутрішньоутробна загибель плода відбувається на 36-38 тижнях вагітності.

При цукровому діабеті матері, на тлі субкомпенсації, постійна висока концентрація глюкози в крові внутрішньоутробного плода, призводить до стимуляції гіперплазії β -клітин його підшлункової залози. До 28 тижня вагітності плід не здатен синтезувати жирні кислоти, і одержує їх від матері плацентарним шляхом. У зв'язку з цим, у другому триместрі вагітності внутрішньоутробний плод не синтезує жирові клітини, а накопичуючийся надлишок глюкози не витрачається на ліпогенез. Гіперглікемія стимулює продукцію низки гормонів, необхідних для розвитку плода. Так, стимулює синтез гормону роста-соматотропного гормону (СТГ), дія якого відбувається через стимуляцію соматомедіно-інсуліноподібних факторів. Ці фактори визначаються на початку вагітності і функціонують з II триместру, коли відмічається активний ріст плода. Соматомедін синтезується органами внутрішньоутробного плода - печінкою, підшлунковою залозою, нирками, кістками. Згідно результатам досліджень, на мембранах клітин починаючи з 15-го тижня вагітності визначаються рецептори до соматомедіна, а інсулін підвищує чутливість цих рецепторів. Згідно припущенням вчених, СТГ і плацентарний лактоген, стимулюючи інсуліноподібний фактор, сприяють посиленому росту плода, його костної тканини і збільшенню м'язової тканини після 16 тижня вагітності.

Цукровий діабет у матері сприяє народженню дітей з масою 4 кг і більше. Макросомія спостерігається з частотою 50-60%. Найінтенсивніший приріст маси тіла внутрішньоутробного плода спостерігається з 28-го до 36-го тижня, в наступні два тижні вагітності приріст маси тіла менш інтенсивний, у зв'язку з чим у незрілих новонароджених від матерів, хворих на цукровий діабет, маса тіла значно перевищує відповідну гестаційному строку. Внутрішньоутробний плод відрізняється збільшеним накопиченням жирової тканини при відносно нормальній м'язовій масі і товщині кісток, спостерігається формування фенотипічних ознак діабетичної фетопатії на тлі ферментативної незрілості.

Проявом хронічної гіпоксії внутрішньоутробного плода (до 50%), обумовленої захворюванням матері на цукровий діабет, є низька насичуваність

крові киснем,ацидозом,посиленням еритропоезу,високим рівнем фетального глікозильованого гемоглобіну,більшим об'ємом еритроцитів і поліцитимією.

Великий відсоток синдрому дихальних розладів новонароджених від матерів,хворіючих на цукровий діабет,обумовлений патологічним впливом гіперінсулінемії,блокуючої активуючий вплив кортизолу на ферменти,залучені в синтез фосфоліпідів в клітинах епітелія альвеол,що спричиняє зниженню продукції сурфактанта легеневої тканини.

Імовірність народження життєздатної дитини у хворої на цукровий діабет

(P.White, 1949)

| | |
|----------------|--|
| Клас А (p=100) | Порушення толерантності до глюкози та відсутність ускладнень |
| Клас В (p=67) | Тривалість цукрового діабету менше 10 років,цукровий діабет виник у віці старше 20 років,судиних ускладнень немає |
| Клас С (p=48) | Тривалість цукрового діабету від 10 до 19 років,цукровий діабет виник у віці 10-19 років,судиних ускладнень немає |
| Клас Д (p=32) | Тривалість цукрового діабету більше 20 років,цукровий діабет виник у віці до 10 років,ретинопатія або кальцифікація судин кінцівок |
| Клас Е (p=13) | Кальцифікація судин тазу |
| Клас F (p=3) | Діабетична нефропатія |

Згідно класифікації P.White,відсоток імовірності народження життєздатної дитини залежить від тривалості і ускладнень цукрового діабета.Також,аналізуючи дані таблиці,слід зазначити,що у жінок ,хворих на діабет класів D, E, F шанси народження здорових дітей незначні,тому вагітність їм протипоказана.

Клінічна картина перебігу вагітності на тлі цукрового діабету

Фізіологічний перебіг вагітності супроводжується зниженням толерантності до глюкози,зменшенням чутливості до інсуліну,посиленим розпадом інсуліну і накопиченням вільних жирних кіслот.Наведені зміни вуглеводного обміну,що

супроводжують вагітність, нагадують зміни при цукровому діабеті, у зв'язку з чим вагітність розглядається, як діабетогенний фактор.

Про схильність до розвитку цукрового діабету можливо розмірковувати у випадках, коли анамнез пацієнтки обтяжений нижчезазначеним:

- Обтяжений щодо цукрового діабету родинний анамнез
- Гестаційний діабет при попередній вагітності
- Великий плід ($>4000\text{г}$) в анамнезі
- Мертвонародження в анамнезі
- Ожиріння ($\text{ІМТ} >27\text{кг/м}^2$)
- Багатоводдя
- Звичне невиношування в анамнезі
- Глюкозурія (вдвічі та більше)

Жінки, хворі на цукровий діабет пред'являють скарги на:

- Сухість у роті
- Полідіпсію (спрагу)
- Вживання великої кількості рідини (більше 2 літрів)
- Нестабільний апетит (підвищений або знижений)
- Слабкість
- Втрата ваги
- Зуд шкіри, особливо області ануса, статевих органів
- Поліурія
- Розлади сну
- Виражена схильність до гнійничкових захворювань шкіри у вигляді піодермії, фурункульозу; також слизових оболонок :глоссити, гінгівіти, кольпіти.

Перебіг цукрового діабету в I триместрі гестації у більшості вагітних перебігає без змін, іноді під впливом естрогенів спостерігається покращення толерантності до вуглеводів, що, в свою чергу, стимулює секрецію інсуліна підшлунковою залозою. В свою чергу, покращується периферичне засвоєння глюкози. Цей процес супроводжується зменшенням рівня глікемії, появі у вагітних стану гіпоглікемії, що потребує зниження дози інсуліну. Зменшення потреби в інсуліні пов'язане з посиленням процесу утилізації глюкози внутрішньоутробним плодом. Цей період перебігу вагітності потребує

запровадження суворого моніторингу стану вуглеводного обміну з метою попередження гіпоглікемії і кето ацидозу.

В II триместрі вагітності на тлі активації контрінсулярних гормонів(плацентарного лактогену,пролактину,глюкагону) ,погіршується толерантність до вуглеводів,посилюються скарги,що характерні для цукрового діабету,зростає рівень глікемії,глюкозурія,можливий розвиток кетоацидоза.Цей період потребує збільшення вміста інсуліна.

В III триместр вагітності у зв'язку з пониженням рівня контрінсулярних гормонів покращується толерантність до вуглеводів,відмічається зниження рівня глікемії і дози інсуліна. Покращення перебігу цукрового діабету пов'язано з впливом інсуліну внутрішньоутробного плода на організм матері,також з підвищенням утилізації плодом глюкози,яка транспортується через плаценту із материнської крові.

На протязі пологів,під впливом емоційних факторів(болі,страху) можливий ,як високий рівень гіперглікемії і ацидоза ,так і гіпоглікемічний стан,як результат проведеної активної фізичної роботи.

В перші три доби післяпологового періоду рівень глікемії падає,в подальшому,на 4-5 добу зростає(при цьому дозу інсуліну поступово збільшують) і на 7-10 добу післяпологового періоду рівень глікемії добігає рівню,що був до вагітності.

Новонароджені від матерів,хворих на цукровий діабет, мають ряд особливостей:

- Макросомія
- Кругле луноподібне лице з занадто розвинутою підшкірно-жировою клітчатю
- Велика кількість крововиливів на шкірі обличчя і кінцівок; цианотичність,набряклість
- Високий відсоток вад розвитку
- Функцій на незрілість органів і систем.

Період новонародженості супроводжується затримкою і нестабільністю процесів адаптації до умов позаутробного життя,що проявляється у вигляді: в'ялості,гіпотонії і гіпорексії дитини,нестабільністю гемодинаміки,схильністю до тяжких респіраторних розладів.

Ускладнення гестаційного процесу

Вагітність і цукровий діабет обтяжують та несприятливо впливають на перебіг одне одного. Прогресують судинні ускладнення від мікроангіопатій – генералізованих дегенеративних уражень дрібних судин (капілярів, артеріол, венул) до макроангіопатій органів зору, травлення, нирок, нервової системи, шкіри, м'язів. Після 30-40 років приєднується діабетична макроангіопатія, уражаючи судини середнього і крупного калібру, ранній атеросклероз. В розвитку діабетичних ангіопатій має значення стан системи згортання крові - в стані гіперкоагуляції, що властива перебігу вагітності. Також, несприятливі для стану судинного ендотелію, часті коливання вмісту цукру у крові.

Особливо небезпечна діабетична ретинопатія, що супроводжується падінням гостроти зору, крововиливами у сітківку і стекловидне тіло, загрожуючи сліпотою. Ретинопатія діагностується у 30-90% хворих на цукровий діабет.

Діабетична нефропатія сприяє загостренню пієлонефриту, клінічна маніфестація пієлонефриту зустрічається від 6 до 31% вагітних, за даними різних авторів. Діабетична нефропатія клінічно проявляється у вигляді вузликового інтракапілярного гломерулосклероза (синдром Кіммельстіль-Вільсона). Цей синдром проявляється у вигляді ретинопатії, артеріальної гіпертензії, протеїнурії, набряками, гіперазотемією. Згідно результатам досліджень, хронічна ниркова недостатність на тлі діабетичної нефропатії розвивається раніше, ніж при інших захворюваннях нирок, через 9-10 років від початку захворювання. Бессимптомна бактеріурія у вагітних, хворих на цукровий діабет, зустрічається в 2 – 3 рази частіше, ніж у вагітних без діабета. Інфекція сечовиводних шляхів (цистит) спостерігається в 16%. Відомо, в сечі здорової людини цукру немає, однак, в сечі вагітних можлива глюкозурія, яка пов'язана зі змінами фільтраційної функції нирок, а не з порушенням вуглеводного обміну – глюкозурія вагітних. Глюкозурія вагітних, по даним різних авторів, спостерігається до 50% у здорових вагітних. З метою диференційної діагностики з цукровим діабетом, слід дослідити вміст глюкози в крові натще. У вагітних з нормальною функцією нирок, глюкозурія з'являється тільки при показниках глюкози в крові вище 8,88-9,99 ммоль/л. Ацетон і кетонемія (збільшена кількість продуктів жирового обміну: ацетоукусної і β-оксімасляної кислот) з'являються в сечі вагітної при декомпенсації цукрового діабета. При цукровому діабеті спостерігається ослаблення імунної системи, що підтверджується зменшенням кількості Т-лімфоцитів, зниженням їх

функційної активності, також спостерігається пригнічення фагоцитоза. Згідно твердженням деяких авторів, цей процес є причиною частих бактеріальних ускладнень при цукровому діабеті.

Цукровий діабет уражує і полову систему жінки у вигляді вульвітів, вагінітів, аменореї, безпліддя, мимовільних викиднів, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, затримки росту плода, внутрішньоутробної загибелі плода.

На тлі цукрового діабету загрозовими станами для вагітних є коматозні стани – можливий розвиток кетонемічної або гіпоглікемічної коми.

Кетонемічний (діабетичний) комі передую прекоматозний стан. Провокувати цей патологічний стан можуть погрешності дієти (великий відсоток вуглеводистої їжі), дефіцит інсуліна, інфекція, інтоксикація. Клінічні ознаки прекоматозного стану проявляються у вигляді посилення спраги, зниження апетита, слабкості, втомою, сонливістю, тошнотою, рвотою, появою запаху ацетону з рота, зневоження організму, дефіцитом електролітів. Що призводять до серцево-судинної недостатності, ниркової недостатності, порушенням свідомості-комою. Кетонемічний комі притаманні: звоження організму, зниження тургору шкіри і пружності очних яблук, сухожилкових рефлексів; супроводжуються адинамією, гіпотонією, тахікардією, шумним диханням типу Курсмауля, утратою свідомості. Інколи скарги на болючість в ділянці печінки або спостерігається болючість по усьому животу. При клініко-лабораторному дослідженні виявляють: гіперглікемію, гіперкетонемію, азотемію, гіпокаліємію, гіпонатріємію, цукор і ацетон в сечі, спостерігається метаболічний ацидоз. Кетонемічна кома характеризується повільним розвитком.

Гіпоглікемічна кома і гіпоглікемічні стани виникають при передозуванні інсуліна або порушенні дієти у вигляді недостатнього прийому вуглеводів на тлі введення адекватної дози інсуліна. Для розвитку гіпоглікемічної коми характерні скарги на: страх смерті, занепокоєння, слабкість, відчуття голоду, потливість, злобливість, оніміння кінчика язика, мілкий тремор, тахікардія. В подальшому долучається порушення речі, вплоть до афазії; дискоординація рухів, збудження, судоми, розлади свідомості, кома. Гіпоглікемічна кома відмічається швидким розвитком. Гіперосмолярна кома не виникає у жінок репродуктивного віку (виникає хворих віком старше 50 років), гіперлактацидемична кома

вкрай рідко спостерігається на тлі вагітності. Гіперглікемічні стани під час вагітності виникають рідше, ніж до вагітності, а гіпоглікемічні виникають значно частіше під час гестації.

В нижченаведеній таблиці надана диференційна діагностика кетонемичної і гіпоглікемічної ком.

| Ознаки | Діабетична кома | Гіпоглікемічна кома |
|----------------------------|--|---|
| Швидкість приєднання ознак | Повільно, на протязі кількох днів, рідше - годин | Швидко, на тлі тривалого лікування інсуліном може розвинути на протязі кількох годин. |
| Запах ацетона із рота | Різкий | Відсутній |
| Дихання | Шумне, тип Куссмауля | Нормальне |
| Шкіра | Суха, тургор знижений | Волога, тургор нормальний |
| Тонус очних яблук | Знижений | Нормальний |
| Тонус м'язів | Знижений | Нормальний |
| Сухожильні рефлекси | Знижені або відсутні | Нормальний |
| Пульс | Частий | Частий, нормальний, уповільнений |
| Артеріальний тиск | Гіпотонія | Нормотонія |
| Цукор в сечі | Велика кількість | Відсутній |
| Ацетон в сечі | >19,4 ммоль/л | < 2,2 ммоль/л |
| Кетонові тіла в крові | Підвищені | Нормальні |
| Лейкоцити крові | Підвищені | Нормальні |
| Лужний резерв крові | Знижений | Нормальний |

Під час вагітності перебіг цукрового діабету має свої особливості. В першому триместрі вагітності спостерігається покращення перебігу цукрового діабета: відмічається пониження глюкози в крові, підвищується чутливість тканин до інсуліну, що загрожує, в свою чергу, розвитком гіпоглікемії. У зв'язку з цим, доза інсуліна зменшується на 1/3. Зменшення потреби в інсуліні пов'язане з посиленою утилізацією глюкози внутрішньоутробним плодом. І триместр вагітності потребує контролю стану вуглеводного обміну вагітної з цукровим діабетом з метою попередження гіпоглікемії і кетоацидоза.

Починаючи з 13-го тижня вагітності спостерігається погіршення перебігу цукрового діабета: зростає гіперглікемія, що збільшує ризик розвитку кетоацидозу, з послідуєчим станом передкоми, можлива кома. Рекомендовано збільшити дозу інсуліна тому, що внаслідок

контрінсулярного впливу плацентарних гормонів, підвищується потреба в інсуліні. Починаючи з 32 тижнів і до пологів очікується покращення перебігу цукрового діабета, що обумовлено впливом інсуліна внутрішньоутробного плода на організм матері. Також спостерігається збільшене споживання плодом глюкози, що надходить до нього через плаценту із кров'яного русла матері.

Керування інсуліном при пологах та ризик неонатальної гіпоглікемії, пов'язаної з материнським рівнем глюкози

Материнська гіперглікемія під час пологів, які тривають навіть декілька годин з внутрішньовенним вливанням у матері без діабету, може викликати у новонароджених гіпоглікемію. Велика кількість нерандомізованих випробувань довела, що існує безперервний зв'язок між середніми материнськими рівнями глюкози під час пологів і ризиком неонатальної гіпоглікемії без очевидного порога. Автори прийшли згоди в питанні запобігання неонатальної гіпоглікемії у пологах - якщо рівень глюкози в материнській крові на протязі пологів зберігається від 4,0 до 8,0 ммоль/л.

Потреба інсуліні зменшує час пологів і деякі пацієнти з цукровим діабетом 1-го типу навіть не потребують екзогенного інсуліну для підтримки надійного контролю рівня глюкози під час пологів. Ротиаційне внутрішньовенне введення рідини в порівнянні з внутрішньовенним інсуліном не відрізнялося в керуванні материнської глікемії при гестаційному цукровому діабеті. Адекватний рівень глюкози повинен забезпечуватися під час пологів, щоб відповідати потребам високого рівня глюкози. Основна мета керування пологами – це запобігання неонатальної гіпоглікемії, яка, як вважають дослідники, походить з гіперінсулінемії плоду, викликаной материнською гіперглікемією.

В сучасній неонатології, згідно аналізу літератури, є багато розбіжностей з приводу визначення неонатальної гіпоглікемії через відсутність наукових досліджень. Проте, визнаючи, що повинні бути настанови для використання на практиці, Канадська і Американська Педіатрична Асоціації зазначають, що рівні глюкози в плазмі 2,6 ммоль/л можуть призвести до несприятливих наслідків у симптоматичних дітей, і повинні лікуватися. Було встановлено, що легка неонатальна гіпоглікемія асоціюється з минучими аномаліями при медичному огляді,

нейрофізіологічних тестах і візуалізації мозку. Тривале спостереження виявило, що немовлята з неонатальною гіпоглікемією мали вищі показники неврологічних порушень у 18 місяців і 8 років.

В пологах відбуваються значні коливання рівня цукру в крові матері. Можливий розвиток стану гіперглікемії і ацидоз, обумовлений психо-емоційним станом роділлі, больовим фактором, або гіпоглікемія, обумовлена фізичним навантаженням, втомою жінки.

Післяпологовий період

Грудне вигодування : породіллі з гестаційним цукровим діабетом можуть мати більше труднощів з грудним вигодуванням у зв'язку зі збільшеним відсотком оперативних пологів на тлі ожиріння. Жінок з гестаційним цукровим діабетом слід заохочувати до грудного вигодування після пологів і, щонайменше, протягом не менше 3 місяців після пологів, оскільки це може знизити неонатальну гіпоглікемію та ожирінням у дитини і запобігти розвитку метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу у матері.

Після пологів спостерігається швидке зниження рівня цукру в крові породіллі, з послідуочим поступовим підвищенням його рівня в крові. Моніторинг рівня інсуліна в післяпологовому періоді дає змогу дослідити максимальне зниження рівня інсуліна на 2-3 добу, у зв'язку з чим дозу інсуліна підвищують, а на 7-10 добу післяпологового періоду, рівень інсуліна досягає рівня невагітної.

Довгострокові материнські ризики

При діагностиці гестаційного цукрового діабету є докази погіршення як секреції, так і дії інсуліну. Ця особливість зберігається після пологів і збільшує ризик порушення рівня глюкози натще, порушення толерантності до глюкози і цукрового діабету 2-го типу. Згідно дослідженням, кумулятивний ризик збільшується помітно в перші 5 років і повільніше після 10 років. На 3-6 місяцях після пологів ризик дісглікемії складає від 16% до 20%. У той час, як підвищений рівень глюкози в плазмі натще під час вагітності є суттєвим пре диктором раннього розвитку цукрового діабету, інші предиктори включають вік на момент постановки діагнозу, застосування інсуліну, особливо інсуліну перед сном, або пероральних засобів більше, ніж дві вагітності. HbA_{1c} в діагностиці гестаційного цукрового діабету також є предиктором післяпологового діабету. Жінки з позитивними антитілами (анти-глутамінової кислоти

декарбоксилаза (анти-ГДК), антиген анти-інсуліноми-2 (анти-ІА2), швидше за все, будуть мати діабет на 6-му місяці після пологів. Післяпологове тестування має важливе значення для виявлення жінок, у яких є діабет, тих, хто захворів на діабет після тимчасової нормалізації, та осіб з ризиком толерантності до глюкози. Суттєво важливим є повідомити жінку про післяпологове тестування з метою адекватного моніторингу, своєчасної діагностики порушень і успішної їх корекції. Так формується здоров'я нації.

Досліджуючи динаміку перебігу патологічного процесу вагітних з цукровим діабетом, диспансерний догляд вагітної з цукровим діабетом має свій алгоритм.

Діагностика цукрового діабета

Основою діагностики цукрового діабета є лабораторні дослідження. В крові здорової людини натще вимірюється не більше 5,5 ммоль/л глюкози; при цукровому діабеті виникає гіперглікемія різного ступеня накопичення; вміст цукру в сечі; дослідження вмісту цукру з навантаженням; цукровий профіль (дослідження вмісту глюкози в крові через кожні 3 години на протязі 24 годин); біохімічний аналіз крові; аналіз сечі по Нечипоренко, бактеріологічний посів сечі та інші за показаннями. Найбільш достеменний метод діагностики захворювання – це дослідження вмісту глюкози і її компонентів в крові натще та на протязі доби. Згідно класифікації ВООЗ (1999), якщо натще визначається 7 ммоль/л глюкози у венозній плазмі крові, у капілярній крові вище 6,1 ммоль/л, а також на протязі доби рівень глюкози добігає 11 ммоль/л і більше – це достовірні ознаки цукрового діабета.

Резистентність до інсуліна асоційована з підвищеним ризиком розвитку діабета і серцево-судинних захворювань. Найбільш простим методом оцінки резистентності до інсуліна є індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР – показник, який розробив Matthews D.R. et al. (1985), пов'язаний з розробкою математичної моделі для оцінки резистентності до інсуліна (НОМА-ІР – **H**omeostasis **M**odel **A**ssessment of **I**nsulin **R**esistance). Індекс НОМА-ІР розраховують по формулі: $\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОД/мл)}}{22,5}$. При підвищеному вмісті глюкози або інсуліну натще індекс НОМА-ІР зростає. В оцінці ризику розвитку цукрового діабета в групі пацієнтів з рівнем глюкози нижче 7 ммоль/л НОМА-ІР більш інформативний, ніж самі по собі глюкоза або інсулін натще.

Алгоритм диспансерного догляду вагітної з цукровим діабетом та особливості перед концепційної підготовки жінки до вагітності

Жінки репродуктивного віку з порушеннями вуглеводного обміну – жінки, що хворіють на цукровий діабет 1 та 2 типу, потребують ретельної планової підготовки до омріяної вагітності:

1. Жінки з передгестаційним діабетом за 5-6 місяців до планування зачаття, повинні бути направлені до лікаря – ендокринолога з метою уточнення типу діабета, ступеня тяжкості компенсації цукрового діабета, уточнення наявності і ступеня прояву пізніх ускладнень цукрового діабета, навчання методам самоконтролю глікемії, найголовніше, для вирішення запитання про можливість виношування вагітності.
2. Необхідною умовою для планування вагітності є стійка компенсація вуглеводного метаболізму: концентрація HbA_{1c} до 7,0%, глікемія натщесерце 3,3-5,5 ммоль/л, глікемія через 1 годину після їжі до 8,0 ммоль/л; відсутність гіпоглікемії, глюкозурії, відсутність ацетону в сечі упродовж щонайменше місяця перед заплідненням;
3. Нормалізація артеріального тиску;
4. Санація вогнищ хронічної інфекції;
5. Відміна пероральних цукрознижуючих засобів (у разі діабету 2-го типу) і призначення хворій людського інсуліну;
6. Відміна інсулінів тваринного походження (якщо хвора їх отримувала) і призначення людських інсулінів.

При вдалому заплідненні, з наступом вагітності, вагітна потребує планової госпіталізації.

Терміни та цілі планової госпіталізації

Перша госпіталізація – на ранніх (4-5 тижнів вагітності) строках вагітності з метою:

- вирішення питання про можливість виношування вагітності;
- розробка індивідуального плану ведення вагітності;
- зміна схеми і корекція дози інсуліну;
- консультація генетика.

Протипоказання до виношування вагітності:

- тяжкі прояви ураження судин(нефропатія у стадії гломерулосклерозу;ішемічна хвороба серця;ішемія нижніх кінцівок та інше);
- тяжкі ураження нервової системи або інших органів з їх функційною недостатністю;
- пре коматозний стан(кома) у першому триместрі;
- Концентрація глікозильованого гемоглобіну HbA_{1c} у першому триместрі $>10\%$.

Показання до переривання вагітності у пізньому терміні :

- «Свіжі» крововиливи на очному дні ;
- Прогресування ниркової недостатності;
- Прогресування преєклампсії,що рано розвинулася,досягаючи тяжких форм.

Друга планова госпіталізація у 22-24 тижні вагітності з метою:

- корекції інсулінотерапії;
- контроль перебігу діабетичних мікроангіопатій;
- обстеження стану плода;оцінка стану фетоплацентарного комплексу;
- проведення курсу профілактично-лікувальних заходів.

Третя планова госпіталізація у 32-34 тижні вагітності з метою:

- корекції інсулінотерапії;
- ретельного стаціонарного моніторинга стану внутрішньоутробного плода,фетоплацентарного комплексу з залученням ультразвукового дослідження стану внутрішньоутробного плода,плаценти;проведення кардіотокографії,біофізичного профіля плода;дослідження гемодинаміки матково-фетоплацентарного кровотоку;
- антенатальна профілактика дистрес-синдрому;
- моніторинг гемостазіологічного статусу,корекція виявлених порушень;
- допологова підготовка;

- розробка індивідуального плану розродження(з уточненням терміну вагітності і способу розродження);
- розродження.

Показання для ургентної госпіталізації

1. Декомпенсація цукрового діабету;
2. Прогресування судинних ускладнень;
3. Артеріальна гіпертензія;
4. Інфекція сечостатевого шляху;
5. Ниркова недостатність;
6. Ускладнення перебігу вагітності(загроза переривання,пре еклампсія,багатоводдя,розлади гемодинаміки матково-фетоплацентарного комплексу,виявлені при доплерометрії.затримка роста плода);
7. Порушення стану плода.

Принципи лікування

- 1.Мета: повна і максимально стійка компенсація вуглеводного метаболізму;
2. Критерії адекватності: глікемія натще до 5,6 ммоль/л,протягом доби – до 9,0 ммоль/л;відсутність гіпоглікемії,кетозу
3. Основні компоненти: дієта,інсулінотерапія
Добовий раціон:1800-2400 ккал (30-35 ккал/кг);
Вуглеводи – 40-45%,
Білки – 25-30%,
Жири – 30%;
Виключення легкозасвоюваних вуглеводів;
5-6- разовий прийом їжі з інтервалом 2-3 години.
Прийом їжі повинен співпадати в часі зпочатком і піком максимальної дії інсуліна.Хворі,що приймають комбіновані препарати інсуліні(пролонгований і простий інсулін),повинні отримувати продукти,збагачені вуглеводами через 1,5 і 5 годин після введення інсуліна,а також перед сном та після пробудження.Виключення швидко всмоктуваних вуглеводів у вагітних з цукровим діабетом без ожиріння сприяють нормалізації ваги новонароджених і попереджають розвиток фетопатій.Їжа повинна бути насичена вітамінами А,групи В,С,Д.

Фармакологічна терапія

Інсулін:інсулінотерапія повинна бути індивідуалізована і регулярно корегуватися відповідно до змін у її потребі на протязі вагітності.Інтенсивна інсулінотерапія з базально-болісною терапією або безперервною підшкірною інфузією інсуліну (інсулінова помпа) рекомендується для досягнення цільового рівня глюкози до вагітності.Жінки,які використовують інсулінову помпу повинні бути прінформовані про підвищений ризик діабетичного кето ацидозу у разі відмови інсулінової помпи,у зв'язку зтим,що кето ацидоз є потенційно смертельним ускладненням для внутрішньоутробного плоду.

Швидкодіючі болісні аналоги (ас парт,ліспо) є безпечними для застосування під час вагітності і демонструють деяку поліпшення рівня глюкози після прийому їжі зі зменшеною гіпоглікемією.Ліспо не проникає через плаценту ,за винятком дуже великих доз(> 50 одиниць),аналогічний людському інсуліну.Гларгін,детемір – не проникають скрізь плаценту,також окрім високих доз.;ніяких негативних ефектів для матері або плода не було виявлено.

Що стосується пероральних антигіперглікемічних засобів на тлі цукрового діабету 2-го типу,мета- аналіз застосування в першому триместрі глібуриду і метформіну та мета-аналіз монотерапії метформіном не довів збільшення захворюваності на вроджені аномалії.Але мали випадки збільшення перинатальної смертності.Причина цього невідома.В даний час проводиться велике рандомізоване дослідження,щоб довести,чи додавання метформіну до інсуліну буде корисним для матерів з цукровим діабетом 2-го типу та їх дітей (Mity trial).Тим часом, застосування пероральних препаратів не рекомендується для контролю глюкози жінок з цукровим діабетом 2-го типу під час вагітності

Інсулінотерапія:

- Тільки людські інсуліни з самого початку вагітності(краще до запліднення)
- Обов'язкова корекція дози у першому триместрі, 24-26 тижнів,після 34 тижнів вагітності.
- Базис-болісна схема: базис-доза – 2/3, боліс-доза – 1/3; 2/3 базис-доза – вранці, 1/3 – увечері; боліс-доза – перед сніданком,обідом та вечерю.

Пероральні проти діабетичні ліки протипоказані при вагітності тому, що проникають скрізь плаценту і спричиняють тератогенну дію. Починати інсулінотерапію треба якомога раніше, навіть при легких формах перебігу хвороби. Краще дробне введення простого інсуліна, який можна вводити внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньом'язово, останні види інсуліну - тільки підшкірно. Зазвичай призначають дві ін'єкції інсуліна середньої пролонгації дії (вранці і ввечері), а при появі на протязі доби гіперглікемії – вводять невеликі дози (4-8 ОД) швидкодіючого інсуліна короткої дії. Загальна доза розраховується на 0,4 – 0,7 ОД/кг.

Ведення під час вагітності

Вагітні жінки з діабетом 1-го або 2-го типу повинні:

- 1) Отримати індивідуальні схеми інсуліну та цільові глікемічні рівні зазвичай використовуючи інтенсивну інсулінотерапію;
- 2) Прагнути до цільових значень глюкози:
 - Рівень глюкози в плазмі натще < 5,3 ммоль/л
 - 1 год після прийому їжі < 7,8 ммоль/л
 - 2 год після прийому їжі < 6,7 ммоль/л
- 3) Бути готовим підняти ці цільові рівні, якщо необхідно у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку тяжкої гіпоглікемії під час вагітності;
- 4) Самоконтроль рівня глюкози в крові, як до, так і після прийому їжі, для досягнення цілей глікемії, і поліпшити результати вагітності.
- 5) У випадку прегестаційного цукрового діабету 1 типу можливо застосування аспарт або ліспо під час вагітності замість звичайного інсуліну для поліпшення глікемічного контролю і зменшення рівня глюкози;
- 6) При незадовільному контролі за глікемією багаторазовими щоденними ін'єкціями розглянути можливість безперервної підшкірної інфузії інсуліном з використанням інсулінової помпи;
- 7) Рекомендувати постійну підшкірну інфузію інсуліну (інсулінову помпу) за умови, якщо інтенсифікована інсулінотерапія з використанням аналогів інсуліну неефективна – неможливо підтримувати рівень HbA_{1c} не вище 7,0% (або 6,5% за наявності мікроальбумінурії, або інших хронічних ускладнень) без випадків гіпоглікемії, незважаючи на високий рівень самоконтролю.

- 8) При легкій та помірній гіпоглікемії надати пацієнтці, яка в змозі ковтати, будь-яку рідину, що містить глюкозу/сахарозу, в обсязі 1-2 хлібні одиниці (3-5 шматків розчиненого цукру або великих таблеток глюкози (3мг), або 200 мл солодкого фруктового соку або солодкого чаю, або гелі, що містять глюкозу. Якщо гіпоглікемія викликана інсуліном пролонгованої дії, особливо в нічний час, слід додатково вжити 1-2 хлібні одиниці повільно засвоюваних вуглеводів (хліб, каша тощо);
- 9) При тяжкій гіпоглікемії пацієнткам зі зниженим рівнем свідомості, які безпечно не можуть приймати пероральне лікування, необхідно: а) ввести внутрішньом'язово глюкагон; б) контролювати ефект через 10 хвилин, потім ввести внутрішньовенно глюкозу, якщо рівень свідомості істотно не поліпшується; с) потім дати пероральні вуглеводи після відновлення ковтання;
- 10) Пацієнткам з діабетичним кетоацидозом необхідно забезпечити баланс рідини, корекцію ацидозу, профілактику та лікування респіраторного дистрес-синдрому, набряку мозку, корекцію електролітного балансу, моніторинг серцевої діяльності.

Розродження вагітних, хворіючи на цукровий діабет

Строк розродження у вагітних на цукровий діабет визначають індивідуально, з урахуванням ступеня тяжкості перебігу, ступеня компенсації захворювання, функційного стану внутрішньоутробного плода, наявності акушерських ускладнень. Враховуючи, що дозрівання функційних систем внутрішньоутробного плода на тлі цукрового діабета матері сповільнене, оптимальним терміном розродження слід було б вважати своєчасні пологи. Але, враховуючи розвиток ускладнень наприкінці вагітності, вимушені проводити розродження на строках 37-38 тижнів. При нестійкій компенсації цукрового діабету або при ускладненому перебігу вагітності показано розродження в 37 тижнів гестації. Передчасно, раніше 36 тижнів вагітності виникає необхідність в передчасному розродженні при станах, загрожуючи життю і здоров'ю матері і її внутрішньоутробного плода (тяжка декомпенсація цукрового діабету, повторно виникаючі стани гіпоглікемії, прогресування ангіопатій, тяжкі форми пізнього гестозу, прогресуюче багатоводдя, порушення стану внутрішньоутробного плода). Інколи, при інсулінзалежному цукровому діабеті, виникає необхідність в передчасному розродженні в строки 34-35 тижнів

вагітності, незважаючи на те, що зростає ризик неонатальної смертності, визваної хворобою гіалінових мембран легенів недоношеного новонародженого. Слід також пам'ятати, що розродження в більш пізні строки вагітності збільшують кількість випадків антенатальної загибелі плода.

Природнім, оптимальним, методом розродження для жінок, хворіючих на цукровий діабет, і їх внутрішньоутробних плодів є пологи через природні пологові шляхи.

Ведення рівня глюкози крові на протязі пологів

1. Необхідне уважне спостереження за роділлею під час пологів, у яких цільовий рівень глюкози крові від 4,0 до 7,0 ммоль/л з тим, щоб мінімізувати ризик неонатальної гіпоглікемії.
2. Призначити адекватну кількість глюкози під час пологів з метою забезпечення достатнього рівня енергії.

Пологи *per vias naturales* у жінок з цукровим діабетом можливі при

- Стабільному перебігу захворювання;
- Відсутності акушерських ускладнень;
- Задовільному стані плода;
- Головному передлежанню плода;
- Масі плода менше 4000г;
- Нормальних розмірах тазу жінки;
- Наявності відповідного обладнання для моніторного спостереження за станом плода і контролю рівня глікемії матері.

Слід пам'ятати, що рівень глюкози крові в пологах впливає на їх тривалість, частоту слабкості пологової діяльності, гострого дістресу плода інтранатально, асфіксії новонародженого. Лікування в пологах проводять дрібними дозами інсуліна під контролем глікемії. В день пологів рекомендовано вводити простий інсулін в дозі, що вміщує ¼ добової дози, в подальшому на протязі пологів, під контролем глікемії внутрішньовенно вводять інсулін в дозі 2-3 ОД/г разом з 100-150 мл 5% розчину глюкози. При оперативному розродженні напередодні операції, пацієнтки залишаються на раніш підібраній індивідуально дозі інсуліна. В день проведення операції пацієнтка не приймає їжу, не вводиться інсулін. Під час оперативного розродження, при глікемії менше 8,0 ммоль/л інсулін не вводять; при глікемії

більше 8,0 ммоль/л корекцію глікемії призводять простим інсуліном короткої дії. На 4-5 добу післяопераційного періоду породіллю переводять на препарати пролонгованої дії. Після пологів дозу інсуліна зменшують у 2-3 рази. Критерії оцінювання лікування наступні: глікемія натще 3,5-5,5 ммоль/л; глікемія після їжі 5,0-7,8 ммоль/л; контроль HbA_{1c} < або дорівнює 6,5%.

Перебіг пологів при крупному плоді може призвести до подальших ускладнень у пологах: слабкості пологової діяльності, несвоєчасному відходженні навколоплідних вод, гострого дистресу плода, стану функційно вузького тазу, дистоції плечиків, розвитку інфекційних ускладнень (ендометрит у пологах), пологовий травматизм матері і новонародженого. З метою профілактики вищезазначених ускладнень, необхідно: проводити профілактику декомпенсації цукрового діабету (з цією метою кожні 2 години досліджують рівень глікемії); пологи ведуть при адекватному знеболюванні, разом з анестезіологом; при виникненні гострого дистресу плода на фоні слабкості потужної діяльності, показано завершення пологів шляхом накладання акушерських щипців. При гострому дистресі плода в першому періоді пологи негайно закінчують шляхом ургентного кесарева розтину. Важливо пам'ятати і застосовувати заходи профілактики масивної кровотечі під час пологів та в післяпологовому періоді.

Показання для планового кесаревого розтину вагітних, хворих на цукровий діабет

- Ретинопатія зі «свіжими» крововиливами;
- Маса плода більше 4000г;
- Тазове передлежання плода;
- Дистрес плода;
- Преeklampsія тяжкого ступеня

В день проведення операції пацієнтка не приймає їжу, не вводиться інсулін. Під час оперативного розродження, при глікемії менше 8,0 ммоль/л інсулін не вводять; при глікемії більше 8,0 ммоль/л корекцію глікемії призводять простим інсуліном короткої дії. На 4-5 добу післяопераційного періоду породіллю переводять на препарати пролонгованої дії. Після пологів дозу інсуліна зменшують у 2-3 рази.

Новонароджені діти від матерів, хворих на цукровий діабет, мають особливі ознаки: велика маса тіла, надмірно розвинута підшкірна жирова

тканина, луноподібне кругле лице, велика кількість крововиливів на шкірі обличчя і кінцівок, набряклість, цианотичність, функціональна незрілість органів і систем, значний відсоток вад розвитку. Період новонародженості дітей, народжених від матерів, хворих на цукровий діабет, характеризується уповільненням і неповноцінністю процесів адаптації до умов поза утробного життя, що проявляються: в'ялістю, гіпотонією, гіпорексией дитини, нестабільністю показників гемодинаміки, уповільненим відновленням ваги, схильністю до виникнення тяжких респіраторних розладів (до 12% випадків), гіпоглікемією (до 14% випадків), гіпербілірубінемією (до 46% випадків). Немовлят обстежують у відділенні для новонароджених на предмет гіпоглікемії, гіпокальцемії, гіпербілірубінемії. В подальшому діти, народжені від матерів, хворих на цукровий діабет, підлягають нагляду дитячим ендокринологом.

Догляд у післяпологовому періоді:

1. Оцінка для виявлення постійного порушення толерантності до вуглеводів:

- Пацієнтка продовжує самоконтроль глюкози в крові для визначення профілю глюкози;
- Обстежити на післяпологовий тиреоїдит через 6-8 тижнів після пологів шляхом проведення тесту толерантності до глюкози з навантаженням 75 г глюкози перорально, що застосовується згідно умов. Глюкоза венозної плазми вимірюється натщесерце і через 2 години.

2. Заохочення жінки до грудного вигодування з метою зменшення ожиріння дитини, особливо при ожирінні матері.

Перинатальна смертність у вагітних, хворих на цукровий діабет, в минулому столітті, сягала 50%. Залучення сучасних технологій в лікуванні цукрового діабету дозволило сьогодні знизити показник перинатальної смертності до 4%, даючи можливість відчувати щастя материнства все більшій кількості жінок. Це перемога сучасного акушерства в співдружності з сучасною ендокринологією.

Гестаційний цукровий діабет

У клініці екстрагенітальної патології вагітних зустрічається низка станів, асоційованих з вагітністю – виникають безпосередньо під час вагітності, етіологічно з нею пов'язані і частіше минають після її закінчення. У МКХ-10 ці види патології включено до розділу XV «Вагітність, пологи і післяпологовий період». До них належить і гестаційний діабет (шифр 024.4)

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) – це, згідно сучасним уявленням, порушення толерантності до глюкози будь-якого ступеня, що виникає під час вагітності і зникає після пологів. Як правило, повна нормалізація вуглеводного метаболізму настає протягом перших двох тижнів післяпологового періоду, інколи затягується до 6 тижнів. Лише після завершення післяпологового періоду можна стверджувати, що в жінки був гестаційний діабет, а не маніфестація під час вагітності цукрового діабету 1 типу або 2 типу. Можливо, що порушення толерантності до глюкози мало місце і до вагітності, однак, було вперше виявлене під час вагітності. Слід пам'ятати, що порушення вуглеводного метаболізму, що виникло чи вперше виявлене під час вагітності, трактується, як гестаційний цукровий діабет, лише після завершення післяпологового періоду цей діагноз може бути переглянутий. Згідно сучасним даним, поширеність ГЦД серед вагітних коливається від 3 до 17%.

Фізіологічні зміни вуглеводного обміну під час вагітності

Прояви і патогенез ГЦД гетерогенні. Вагітність пред'являє підвищені вимоги до жіночого організму для забезпечення розвитку плода, що носять фізіологічно – адаптаційний характер. Вагітності притаманні значні зміни вуглеводного обміну у прояві різних його порушень, у зв'язку з чим, вагітність вважається діабетогенним станом. Як відомо, фізіологічний перебіг вагітності характеризується підвищенням потреби в інсуліні і, у зв'язку з цим, підвищенням активності β -клітин підшлункової залози, а також інсулінорезистентністю. Гомеостаз глюкози у вагітної забезпечується певним співвідношенням між підвищеною секрецією інсуліну і зниженою чутливістю до нього. Зниження чутливості до інсуліну під час вагітності пояснюється багатьма причинами: зниженням крововпливу, зменшенням трансендотеліального транспорту інсуліну між капілярами, впливом плаценти, рецепторними порушеннями. Багатоцентрові дослідження довели, що перебіг фізіологічної вагітності супроводжується незначним зниженням

толерантності до глюкози, тільки у незначній кількості серед них розвивається біль виражені порушення вуглеводного обміну у вигляді гестаційного цукрового діабету. Енергетичні потреби внутрішньоутробного плода, що розвивається, і плаценти забезпечуються глюкозою материнського організму. Глюкоза проникає крізь плаценту до плода шляхом полегшеної перфузії. При фізіологічному перебігу глікемія у плода на 0,55-1,1 ммоль/л нижче, ніж у матері і тому глюкоза надходить до нього постійно. Материнський інсулін через плаценту не проходить, а з 10-го тижня вагітності (за деякими авторами – з 8-9-го тижня) підшлункова залоза внутрішньоутробного плода починає інкретувати власний інсулін і глюкагон. Амінокислоти, зокрема аланін, проходять крізь плаценту шляхом активного переносу. Це призводить до того, що в печінці вагітної знижується інтенсивність глюконеогенезу. Таким чином, два чинники – посилене поглинання глюкози внутрішньоутробним плодом і гальмування глюконеогенезу: призводять до помірної гіпоглікемії. В свою чергу, гіпоглікемія, зв'язане з нею зниження рівня інсуліну, також плацентарний лактоген призводять до активації процесу ліполізу. При фізіологічному перебігу вагітності цей процес носить пристосувальний характер: через гіпоглікемію виникає потреба в «альтернативних» джерелах енергії. Внаслідок процесу ліполізу утворюються вільні жирні кислоти, тригліцериди і кетоніві тіла. Таким чином, для фізіологічного перебігу вагітності характерною рисою є схильність до кетозу. Другою причиною активації процесу ектогенезу є дія плацентарних гормонів на гепатоцити печінки матері. Кетоніві тіла, що утворюються: β -оксимасляна та ацетооцтова кислоти, вільно проходять крізь плаценту і використовуються внутрішньоутробним плодом: його печінкою, і мозоком, як джерело енергії. При цьому, доведено, що цей процес може мати негативні наслідки у вигляді порушення психомоторного розвитку новонародженої дитини. Також слід пам'ятати, що поряд з тенденцією до гіпоглікемії натще, при вагітності спостерігається більш високий рівень глікемії після їжі і уповільнена його нормалізація. Цей процес також носить пристосувальний характер і спрямований на забезпечення постійно зростаючих з терміном вагітності потреб внутрішньоутробного плода. Процес, що спостерігається, обумовлений інсулінорезистентністю, а не дефіцитом інсуліну. Також, у II і III триместрах вагітності виявляється антиінсулярна дія плацентарних гормонів (естрогенів, прогестерону, пролактину і плацентарного лактогену), які пригнічують утилізацію глюкози материнськими тканинами. Постійна схильність до гіперглікемії, підвищена концентрація циркулюючих у крові матері вільних жирних кислот, призводять до зниження чутливості рецепторів до інсуліну, що сприяє росту інсулінорезистентності.

Діабетоактивні гормони вагітності

| Гормон | Термін вагітності (max концентрація) | Діабетогенна активність |
|-----------------------|---|----------------------------|
| Пролактин | третій триместр | слабка |
| Естрадіол | 26 тижнів | Дуже слабка |
| Плацентарний лактоген | 26 тижнів | середня |
| Кортизол | 26 тижнів | Дуже сильна |
| Прогестерон | 32 тижні | сильна |

Активация в другій половині вагітності механізмів природного метаболізму інсуліну в нирках і поява інсулінази плаценти. Слід пам'ятати, що наприкінці вагітності плацента бере на себе функцію гідролізу інсуліну. Також, значно зростає концентрація глюкокортикоїдів, що також сприяє формуванню інсулінорезистентності під час вагітності. Вищезазначені фізіологічні зміни, що притаманні для перебігу фізіологічної вагітності, призводять до гіперінсулінемії, також притаманної для вагітності. Відмічається зниження інкреції глюкагону, у результаті чого частина глюкози перетворюється на тригліцериди.

Слід пам'ятати також про особливості роботи шлунково-кишкового тракту – уповільнення всмоктування їжі та зниження моторики, що призводить до вищезазначених змін у вуглеводному обміні вагітних. У здорових жінок рівень глікемії становить у плазмі натще менше ніж 5,0 ммоль/л, через годину після прийому їжі – менше ніж 7,8 ммоль/л. Контроль показників глікемії є найважливішою умовою сприятливого перебігу і завершення вагітності.

Діагностика гестаційного цукрового діабету

Довгий час в світі не було єдиних критеріїв діагностики ГЦД. Дослідження НАРО (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – Гіперглікемія і несприятливі наслідки вагітності), що було проведене у 2000-2006р.р., показало, що залучені критерії діагностики ГЦД потребують перегляду. В 2008 році в м.Пасадене(ОША) Міжнародною асоціацією груп вивчення діабета і вагітності (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) були надані для обговорення нові, більш жорсткі, критерії діагностики ГЦД, обґрунтовані на результатах досліджень

НАРО,що включило більш 25 тис. вагітних з 9 країн світу.На протязі 2010-2011 рр. ряд розвинених країн(ОША,Японія,Германія,Ізраїль та ін..) самостійно прийняли ці нові критерії.

Згідно рекомендаціям IADPSG для установлення діагноза ГЦД достатньо відповідності хоча б одному із нижче зазначених критеріїв: глікемія натще $\geq 5,1$ ммоль/л; глікемія через годину при проведенні перорального тесту на толерантність до глюкози(ПТТГ) ≥ 10 ммоль/л; глікемія гerez дві години при проведенні ПТТГ $\geq 8,5$ ммоль/л.

Скринінг і діагностика гестаційного цукрового діабету

- Згідно Наказу МОЗ України від 15.07.2011 року № 417 усі вагітні у строках вагітності 24-28 тижнів підлягають проведенню двохгодинного перорального тесту толерантності до глюкози з 75 г глюкози. Крім того,при наявності факторів ризику обов'язково визначення глюкози крові натще або в любий час при взятті на облік у зв'язку з вагітністю,у разі негативного результату – повторно у 24-28 тижнів вагітності.

Чинники ризику гестаційного цукрового діабету:

- Обтяжений щодо цукрового діабету родинний анамнез
- Приналежність до популяції з високим ступенем ризик (аборигени,іспанці,південні азійці,азійці,африканці)
- Гестаційний діабет при попередній вагітності
- Рецидивуюча прееклампсія в анамнезі
- Рецидивуючий кандидоз
- Ожиріння(ІМТ >30 кг/м²)
- Великий плід($>4000,0$ г) в анамнезі
- Мертвонародження в анамнезі,аномалії розвитку(серця,нервової трубки,скелета)
- Багатоводдя

- Глюкозурія(вдвічі та більше)
- Вік матері- старше 30 років
- СПКЯ,акантокератодермія
- Застосування кортикостероїдів
- Поточна макросомія або багатоводдя.

Якщо є високий ризик гестаційного цукрового діабету на основі клінічних факторів,запропонувати скринінг на будь-якому терміні вагітності.Якщо початковий скринінг проводиться до 24-го тижня вагітності і негативний,рекомендується повторний скринінг між 24-м і 28-м тижнями вагітності.

Інтерпретацію результатів тестування проводять лікарі акушери-гінекологи,терапевти загальної практики.Для діагностики факта порушення вуглеводного обміну під час вагітності спеціальна консультація ендокринолога не потрібна.Визначення глюкози венозної плазми виконується тільки в лабораторіях на біохімічних аналізаторах.Залучення портативних засобів самоконтролю(глюкометрів) для проведення теста заборонено.МОЗ України 9 січня 2014 р. оприлюднив Наказ№0007 про внесення змін до Наказу № 417 від 15.07.2011р. «Об організації амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні»,яким наближує українські критерії діагностики ГЦД до рекомендацій IADPSG.В тексті додатку 13 до Наказу МЗ України від 15.07.2011р. № 417«Об організації амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» слова «нормативи глікемії при проведенні ПТТГ(ВООЗ,1999): натще 5,5 ммоль/л(100мг/дл),через дві години після навантаження <7,8ммоль/л (140 мг/дл)» змінити на слова «нормативи глікемії при проведенні ПТТГ: натще <5,1 ммоль/л,через дві години після навантаження< 8,5 ммоль/л.Діагноз,установлений на протязі вагітності, уточнюють через 45 – 60 днів після пологів.Показанням для обстеження на ГЦД є також показник глікемії натще в плазмі $\geq 5,83$ ммоль/л чи капілярній крові $\geq 5,0$ ммоль/л.

Діагностику ГЦД проводять у два етапи: на першому використовують годинний тест ПТТГ з навантаженням 50 г(скринінговий тест) натще. Рівень глюкози в плазмі $>7,8$ ммоль/л через годину, буде вважатися позитивним результатом скринінгу і буде показаний тест з навантаженням 75 г глюкози. Рівень глюкози в плазмі $> 11,1$ ммоль/л може вважатися діагностованим гестаційним діабетом і не вимагає тесту ТТПГ для підтвердження. Якщо скринінг на ТТПГ є позитивним, тест з 75 г глікози потрібно виконати як діагностичний тест на гестаційний цукровий діабет з використанням одного або більше з наступних значень: натще $>5,3$ ммоль/л та/або 1 год $> 10,6$ ммоль/л та/або 2 год $> 9,0$ ммоль/л.

Альтернативний підхід може бути використаний для скринінгу та діагностики за 1 етап: тест на ТТПГ 75 г необхідно виконати (без попереднього скринінгу 50 г) як діагностичного тесту на гестаційний цукровий діабет з використанням наступних критеріїв: > 1 з наступних значень: натще $> 5,1$ ммоль/л та/або 1 год. $> 10,0$ ммоль/л та/або 2 год. $>8,5$ ммоль/л. У випадку, коли результат виявляється позитивним, діагноз підтверджується за допомогою тригодинного ПТТГ зі 100 г глюкози. Годинний ПТТГ можна проводити у будь-який час дня, необов'язково натще. Вагітна приймає 50 г глюкози, розведеної в 200 мл води, можливо додати сок лимона. Через годину визначається глікемія в плазмі венозної крові. Якщо глікемія $<7,8$ ммоль/л, толерантність до глюкози в межах норми. У випадку, коли глікемія $\geq 7,8$ ммоль/л, показаний тригодинний ПТТГ, при цьому, якщо показник перевищує 10,55 ммоль/л – попередньо виставляється діагноз ГЦД.

Методика проведення тригодинного ПТТГ

На протязі трьох днів до проведення дослідження вагітна не обмежує вуглеводи в традиційному раціоні їжі. Ранком натще, не менше ніж через 12 годин після останнього прийому їжі, катетеризують вену і здійснюють забор крові. Потім дають випити 100 г глюкози, розведеної в 250-300 мл води з додаванням соку лимона. Кров для визначення глікемії беруть через 1,2,3 години. На протязі усього дослідження вагітна повинна перебувати в

спокійному психоемоційному стані,сидячи чи лежачи,не приймати їжу,не курити.Допускається вживання води.

Отримані данні порівнюють з нормативами глікемії ,визначених для здорових вагітних.Якщо результат будь-яких двох проб перевищує норму,діагноз ГЦД не викликає сумнівів у лікаря.У випадку сумнівного результату,при наявності тільки в одній з чотирьох проб показник глікемії вищий за норму,тест повторюють через два тижні.

Тактика ведення хворих на ГЦД

Хворих на ГЦД вагітних можна поділити на дві клінічні групи:1-інсулінонезалежна(ті,що не потребують інсулінотерапії і компенсацію діабету досягають лише дієтою.Якщо застосування дієти дозволяє контролювати рівень глюкози натщесерце < 90мг/дл(5,83 ммоль/л),через 1 годину після їжі <140 мг/дл(7,7 ммоль/л)і через 2 години після їж <6,6 ммоль/л,рекомендують дотримання дієти протягом усієї вагітності.Такі пацієнтки належать до класу А1-діабет,що контролюється дієтою згідно класифікаціїУайта); у 25-30% пацієнток при дотриманні дієти спостерігається підвищення рівня глюкози,що вимагає призначення інсуліну для контролю діабету.Такі пацієнтки належать до класу А2 за класифікацією Уайта(гестаційний діабет,що контролюється призначенням інсуліну. 2 –інсулінозалежні(при суворому дотриманні дієти компенсації діабету не настає,потребують інсулінотерапії). Ведення вагітних з ГЦД включає,як не медикаментозні методи,так і фармакологічні.По-перше,рекомендується регулярний самоконтроль рівня глікемії,Першим,часто основним,ліквальним заходом є призначення дієти.Калорійність добового раціону визначають з розрахунку 30-35 ккал/кг оптимальної маси тіла,що в середньому становить 2000-2400 ккал/добу.При ожирінні калорійність їжі повинна бути нижчою – 25 ккал/кг,а у випадку дефіциту маси тіла(менше ніж 80%) вищою – 40 ккал/кг.Калораж: 45-50% добового калоражу від усієї енергетичної цінності раціону,за рахунок вуглеводів,20-30% - за рахунок білків,25-30%-жирів.Цілковито виключають з раціону харчування легкозасвоювані

вуглеводи(продукти,переважно з моносахаридів) та рекомендують продукти,що містять клітковину .Режим харчування на день-приймати їжу слід 5 – 6 раз на день:сніданок – 25% добової калорійності,другий сніданок -30%;обід - 30%;вечеря-15%; і ще 2 додаткових прийома,з інтервалом 2-3 години.Важливе місце в комплексі лікування вагітних з ГЦД займають фізичні вправи,які підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну і поліпшують глікемічний контроль.Хвору навчають самоконтролю глікемії Контроль компенсації вуглеводного обміну слід проводити через тиждень після початку дієтотерапії.Визначають концентрацію глюкози натще і через 1 годину після основного прийому їжі.Необхідно прагнути до цільових значень рівня глюкози крові – глюкоза в плазмі < 5,3ммоль/л, 1 год. після прийому їжі < 7,8 ммоль/л, 2 год. після прийому їжі < 6,7ммоль/л. Виконувати самоконтроль рівня глюкози крові натще і після прийому їжі для досягнення цільових рівнів глюкози і поліпшення результатів вагітності.Якщо натще глікемія плазми $\geq 5,83$ ммоль/л(капілярної $\geq 5,0$),постпрандіально >7,8 ммоль/л,призначається інсулін.

Із фармакологічних методів лікування ГЦД найбільш вивченим і довівши свою ефективність та безпеку по відношенню,як перебігу вагітності,так і ризику вроджених аномалій плода є інсулінотерапія.Звичайний інсулін та швидкодіючий болусний аналог інсуліну після прийому їжі забезпечуть аналогічні перинатальні наслідки.У жінок,які не приймають або відмовляються від інсуліну,в якості альтернативних засобів для контролю глікемії можливо застосування глібурину або метформіну.

Принципи інсулінотерапії при вперше встановленому ГЦД :

1.Використовувати лише людський інсулін катриджних форм(введення шприц-ручкою)

2.Добову дозу розраховують згідно тижням вагітності,коли розпочато інсулінотерапію:

I триместр – 0,5 – 0,6 ОД/кг;

II триместр – 0,7 ОД/кг;

III триместр – 0,7-0,8 ОД/ кг.

При цьому –перше введення інсуліну вагітній з ГЦД слід починати з менших доз під контролем глікемії в умовах стаціонару.

3. Кількість ін'єкцій інсуліну ,необхідних для ефективного лікування , не менше двох.Рекомендують вводити одночасно інсулін короткої дії і пролонгованої дії(півдобовий) за 20-30 хвилин до сніданку (2/3 добової дози зі співвідношенням простий/пролонгований 1:2 і ввечері(1/3 добової дози у співвідношенні 1:1).

У клініці НДІ ПАГ(м Київ) відразу призначають інсулін 4 рази в сутки: короткої дії – перед сніданком,обідом і вечерею, пролонгований – перед сном.60-70% добової дози в цьому випадку становить інсулін короткої дії,30-40% - пролонгований.Дози простого інсуліну розраховують,враховуючи кількість спожитих вуглеводів,згідно співвідношення:сніданок -5 г вуглеводів/1 ОД інсуліну;обід—7 г/1 ОД;вечеря- 7г/1ОД.

4.Критерем ефективності інсулінотерапії є повна стійка компенсація вуглеводного обміну(нормо глікемія натще і після їжі,відсутність кетону і епізодів гіпоглікемії.Контроль глікемії пацієнтка повинна проводити самостійно і постійно(при компенсації-2 рази на день-натще і і через годину після сніданку чи обіду)

5.Корекція схеми і доз інсуліну доцільно проводити в стаціонарі

6 Пероральні сахарознижуючі препарати під час вагітності і годування груддю протипоказані

Акушерська тактика та розродження

1.Госпіталізація до ендокринологічного або акушерського стаціонару залежно від терміну вагітності;

2. Акушерське спостереження проводять: до 32 тижнів вагітності - кожні 2 тижні, після 32 тижнів - щотижня. За відсутності ускладнень вагітності і порушень стану плода можливо пролонгування вагітності до фізіологічного терміну пологів. При цьому, починаючи з 37-38 тижнів вагітності, пацієнтка повинна перебувати в спеціалізованому акушерському стаціонарі (перинатальному центрі), де має бути забезпечено ретельний динамічний моніторинг стану внутрішньоутробного плоду (УЗД, Біофізичний профіль плода, кардіотокографія, доплерометрія стану гемодинаміки матково-фетоплацентарного комплексу). Слід пам'ятати, що чим раніше, у більш ранньому строку вагітності, розвинулося захворювання, тим більш ймовірні ускладнення вагітності патології плода: багатоводдя, прееклампсія, не виношування вагітності, фетопатія, плацентарна дисфункція, дистрес плода.

3. При інсулінозалежному ГЦД на тлі ретельного акушерського та ендокринологічного нагляду вагітність можливо пролонгувати до 37-38 тижнів, але починаючи з 35-36 тижнів вагітності спостереження повинно проводитися в акушерському стаціонарі.

4. Питання що до терміну і способу розродження в кожному випадку вирішують індивідуально, залежно від стану плода, зрілості шийки матки, наявності акушерських ускладнень і компенсації діабету.

5. У пацієнок з ГЦД класу А2 зазвичай виконують індукцію пологів при доношеній вагітності. У цієї групи пацієнок існує ризик гіпоглікемії при зниженні функції плаценти наприкінці вагітності. Тому в день пологів їм не призначають інсулін тривалої дії і проводять моніторинг рівня глюкози щогодини. Для корекції глікемії використовують інсулін короткої дії.

6. Необхідно пам'ятати про можливість антенатальної загибелі плода в більш пізні терміни вагітності, що частіше трапляється при некомпенсованому діабеті (кетацидозі).

7.Показаннями до планового кесаревого розтину при інсулінозалежному ГЦД є:

- Макросомія плода(маса більше 4000,0)
- Тазове передлежання
- Рубець на матці
- Дистрес плода
- Преeklampсія тяжкого ступеня.

В інших випадках пологи у хворих на ГЦД починають вести через природні пологові шляхи з постійним моніторним спостереженням за станом плода. Під час пологів глікемію контролюють не рідше, ніж через кожні 2 години, продовжують інсулінотерапію підшкірними ін'єкціями інсуліну короткої дії. В цей період зазвичай потреба в інсуліні значно знижується. Глікемію слід підтримувати в межах $-4,5-7,5$ ммоль/л. Профілактику гіпоглікемії проводять постійною інфузією 5% розчину глюкози, чи шляхом прийому per os 5-10% розчину глюкози. Немовлята від матерів з ГЦД потребують ретельного кваліфікованого спостереження. Найчастішим ускладненням у перші години після народження є гіпоглікемія, зумовлена гіперінсулінізмом.

Слід зазначити, що після пологів у 98% жінок ГЦД зникає, рівень глікемії нормалізується. Через 6-12 тижнів після пологів усі жінки з ГЦД в анамнезі повинні бути обстежені за допомогою ПТТГ с 75,0 гр глюкози і підлягають диспансерному нагляду ендокринолога. Якщо після пологів рівень глікемії не нормалізується, ГЦД потребує перегляду діагнозу, частіше це цукровий діабет 2 типу; якщо після пологів породіллі необхідно продовжити інсулінотерапію, слід замислитись про цукровий діабет 1-го типу, що виник під час вагітності.

Довгострокові майбутні ризики для внутрішньоутробного плода від матерів, вагітність яких була обтяжена гестаційним цукровим діабетом

Існує зростаючий інтерес у визначенні того, як довготривалі негативні наслідки діабету на вагітність. Переважна більшість досліджень демонструють підвищений ризик ожиріння та метаболічних порушень в дитинстві з поширенням до підліткового і юнацького віку. Низка дослідників вважає, що гестаційний цукровий діабет несе більший ризик, ніж діабет 1 типу для ожиріння у потомства. Ожиріння в підлітковому віці призводить до підвищеного ризику метаболічного синдрому і захворювань коронарних артерій. Дослідження також довели, що природне грудне вигодування пов'язане зі значним зниженням ризику розвитку ожиріння у дітей і більш оптимістичного їх майбутнього. Прийде час і діти від матерів з діабетом зажадають реалізувати свій репродуктивний потенціал і відчутти щастя батьківства ?!

Рівні глюкози в венозній плазмі через 6 тижнів після пологів у жінок з гестаційним діабетом

| | Норма | Знижена толерантність до глюкози | Цукровий діабет |
|---------------------|-------------------------|---|--------------------------|
| Натщесерце(мг/дп) | <100 (<5,5 ммоль/л) | 100-125 (5,5-6,9 ммоль/л) | > 126 (> 7 ммоль/л) |
| Через 2 год (мг/дп) | <140 (<7,8 ммоль/л) | 140-199 (7,8-11,0 ммоль/л) | >200 (> 11,1 ммоль/л) |

– При нормальних значеннях подальше обстеження жінок проводиться з інтервалом мінімум 3 роки, і включає вимірювання глюкози натщесерце, заходи по профілактиці ожиріння-фізичні вправи для зниження ваги і дотримання дієти.

2. Контрацептиви з низькою дозою гормонів не порушують толерантність до вуглеводів.

3. Ризик рецидиву гестаційного цукрового діабету складає біля 60%.

Жінок з ГЦД в анамнезі, у яких не виявили цукровий діабет, ендокринолог повинен оглядати щорічно. Для цих жінок вірогідний високий ризик

повторного виникнення під час наступної майбутньої вагітності.Що кається віддаленого впливу ГЦД матері на майбутнє потомство,то у цих дітей часто розвиваються метаболічні розлади, ожиріння і цукровий діабет 2 типу.У зв'язку з несприятливим впливом ГЦД на здоров'я матері і її майбутніх дітей,слід рекомендувати цій категорії жінок планування вагітності.

ВЗ сучасних позицій гестаційний цукровий діабет є важливою акушерською проблемою у зв'язку зі значною поширеністю цієї патології та її несприятливий вплив на перебіг вагітності та стан плода.Також слід враховувати факт,що ГЦД є предиктом хронічного цукрового діабету,частіше 2 типу.До 62% жінок,згідно даних літератури,які перенесли під час вагітності порушення вуглеводного обміну,протягом наступних 10-20 років стають хворими на діабет.У зв'язку з цим,має велике практичне значення активне виявлення ГЦД у вагітних - відкриває великі можливості до формування груп високого ризику з діабету серед жінок репродуктивного віку та проведення цілеспрямованих профілактичних заходів,з наступним плануванням вагітностей у майбутньому.

Планування майбутніх вагітностей жінками при гестаційному цукровому діабеті

Жінки з гестаційним цукровим діабетом повинні планувати майбутні вагітності спільно з консилиумом міждисциплінарної групи лікарів,що наглядають пацієнтку на протязі життя.Толерантність до глюкози слід оцінювати до зачаття,з метою забезпечення нормоглікемії в момент зачаття і будь-які відхилення рівня глюкози в крові потрібно корегувати. З метою зниження ризику вроджених аномалій розвитку внутрішньоутробного плода та оптимізації результату завершення вагітності всім жінкам рекомендовано прийом фолієвої кислоти від 0,4 до 1,0 мг.

Перелік скорочень

ЦД – цукровий діабет

ІЗЦД – інсулінзалежний цукровий діабет

ІНЦД – інсулін незалежний цукровий діабет

ІМТ – індекс маси тіла

Hb A_{1C} – глікозильований гемоглобін

ГЦД – гестаційний цукровий діабет

СТГ – соматотропний гормон

НОМА-iR – індекс інсулінорезистентності

ПТТГ – пероральний тест толерантності до глюкози

Література

1. Авраменко Т.В. Система перинатальної охорони плода і новонародженого при цукровому діабеті//Діабет, ожиріння, метаболічний синдром. -2012. -№ 4.- с. 15-22
2. Апресян С.В.Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях/С.В.Апресян;под ред.В.Е.Радзинского.-М.:ГЭОТАР-Медиа,2009.-464 с.
3. Бабина Г.В.Сахарный диабет и беременность//Здоров'я України. Тематичний номер, березень. -2014.-С.58-59
4. Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений. – 2014.- С.13-21
5. Дедов И.И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение»/И.И.Дедов, В.И.Краснопольский, Г.Т.Сухих//Сахарный диабет.-2012. - № 4 . - С.4-10
6. Клінічний протокол «Ведення вагітності у хворих на передгестаційний цукровий діабет», затверджений наказом МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р.
7. Клінічний протокол «Ведення вагітності у хворих на гестаційний цукровий діабет», затверджений наказом МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р
8. Медведь В.І.Вибрані лекції з екстрагенітальної патології.-Київ.- 2011. - 180 с.
9. Медведь В.І. Цукровий діабет у вагітних: особливості проблеми в Україні//Ендокринологія. – 2003. - № 1. - С.4-9
- 10.Медведь В.І.,Бикова Л.М. Діабет і вагітність. Друге видання. – Київ:ЗАТ «Індар»,2005. –1 8 с.

- 11.Медведь В.І.,Быкова Л.М.,Бычкова Е.А. Гестационный диабет: новая классификация // Журнал АМН України. – 2010.- № 1. – с.73-78.
- 12.Наказ МОЗ України № 1021 від 29.12.2014 «Про затвердження та впровадження медико- технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 1 типу у молодих людей та дорослих». – 60 с.
- 13.Ордынський В.Ф. Сахарний діабет и беременность.Пренатальная ультразвуковая диагностика. – М: Видар-М, 2010. – С.212
- 14.Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных.-М.:Триада-Х,2005.-816 с.
- 15.Casey В.М.,Lucas M.I.,McIntire D.D.,Leveno K.I. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with general obstetric population//Obstet.Gynaecol. 1997, 90, № 6, p. 869-873
- 16.Chia Y.T.,Chua S.,Thai A.C. et al. Gestational diabetes: obstetric and neonatal outcome in 411 causes //Singapore Med.J. 1996, 37, № 6, 591-594.
- 17.Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus/ Damm H.//Int.J.Gynaecol. Obstet. – 2009. - № 104,Suppl. – p. 25-26
- 18.Deerochanawong C.,Putiyanum C.,Wongsuryrat M.Et.Al. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organisation criteria for detecting gestational diabetes mellitus//Diabetologia. 1996, 39, № 9;p.1070-1073.
- 19.El Mallach K.O., Narchi H.,Kulayat N.A.,Shaban M.S. Gestational and pregestational diabetes:cjmparison of maternal and fetal characteristics and outcome // Int.J.Gynaecol.Obstet.1997, 58,№ 2,p.203-209
- 20.Gestational diabetes mellitus: postpartum oportuties for the diagnosis and prevention of type 2 diabetes mellitus/ Bentley-Lewis R.,Levkoff S.,Stuebe A.,Seely E.W.// Nat. Clin.Endocrinal Metab. – 2008. - № 4(10). – p.552-558
- 21.Litchiner N., Frazer R., Heller S. The St.Vincent declaration and pregnancy – how close we to achieving its aims? //Abstr.Of the XIV Eur.Congr.Gynaecol.Obstet. Granada,1999, p.192.

22. Matthews D.R. et al. Homeostasis model assessment insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28(7), 412-419
23. Nerenberg K. Gestational Diabetes and Hypertensive Disorders of Pregnancy as Vascular Risk Signals :An Overview and Grading of the Evidence / Nerenberg K., Daskalopoulou S.S., Dasgupta K. // *Can. J. Cardiol.* – 2014. – Vol.1. – p.8-10.
24. Sharma M., Ratner R. Gestational diabetes mellitus. Controversies in screening diagnosis. – *Practical Diabetology*. – March 2002. – P. 7-13.