

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И СОДЕРЖАНИЯ РЕЦЕПТОРОВ К КОНЕЧНЫМ ПРОДУКТАМ ГЛИКИРОВАНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

FEATURES OF CARBOHYDRATE METABOLISM INDICATORS AND THE CONTENT OF RECEPTORS FOR THE END PRODUCTS OF GLYCATION IN PREGNANT WOMEN WITH ALIMENTARY OBESITY

**A. Ryabov
T. Ivanova
O. Ilchenko
A. Trebunskikh**

Summary. The issues of the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM), as well as subsequent perinatal and maternal complications, dictating the need to search for new early diagnostic criteria for the disease in order to determine the role of receptors for the end products of glycation in the development of gestational diabetes mellitus in women with moderate alimentary obesity are considered. A total of 214 pregnant women were examined in accordance with the current orders and recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. sRAGE was determined by a quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (automatic immunoanalyzer ChemWell® FUSION, USA). For the analysis, we used the Human RAGE Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, USA). It was found that the average sRAGE content in women with GDM is statistically significantly higher than in patients without GDM.

Keywords: gestational diabetes mellitus, insulin resistance, receptors of glycation end products.

Рябов Алексей Юрьевич

Соискатель, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
samaraoobs gyn2@yandex.ru

Иванова Татьяна Владимировна

К.м.н., доцент, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
t.v.ivanova@samsmu.ru

Ильченко Олеся Андреевна

Аспирант, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара; врач — акушер-гинеколог, ГБУЗ СО СГП № 3, г. Самара
olesay.ilchenko@gmail.com

Требунских Анна Сергеевна

Соискатель, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара; врач — акушер-гинеколог ГБУЗ СО СГП № 3, г. Самара
samaraoobs gyn2@yandex.ru

Аннотация. Рассматриваются вопросы частоты гестационного сахарного диабета (ГСД), а также последующие перинатальные и материнские осложнения, диктующие необходимость поиска новых ранних диагностических критериев заболевания с целью определения роли рецепторов к конечным продуктам гликирования в развитии гестационного сахарного диабета у женщин с умеренным алиментарным ожирением. Обследовано 214 беременных женщин в соответствии с актуальными приказами и рекомендациями МЗ РФ. Определение sRAGE проводилось количественным методом иммуноферментного анализа (автоматический иммуноанализатор ChemWell® FUSION, США). Для анализа использовались кит-наборы Human RAGE Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, США). Выяснено, что среднее содержание sRAGE у женщин с ГСД статистически значимо выше, чем у пациенток без ГСД.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, инсулинорезистентность, рецепторы конечных продуктов гликирования.

По данным официальной статистики с 2005 по 2020 годы частота гестационного сахарного диабета (ГСД) у женщин Самарской области возросла в 25 раз [1]. Неуклонный рост числа пациенток с ГСД регистрируется во всем цивилизованном мире [2]. Более того, в настоящее время диабет признан эпидемией века [3].

Несмотря на существенный прогресс медицинской науки, частота акушерских и перинатальных осложнений у этой группы пациенток не снижается, достигая 80%, что вызывает серьезную озабоченность и обуславливает необходимость искать новые пути профилактики развития патологий как у женщин, так и у их новорожденных [4–7].

Согласно клиническим рекомендациям 2020 года, основанных на рекомендациях ВОЗ, оптимальным сроком для проведения перорального нагрузочного глюкозотолерантного теста (ПНГТ) считается срок 24–28 недель беременности. Указано, что ПНГТ может быть проведен вплоть до 32 недели гестации. У тех женщин, у которых инсулинорезистентность выявляется до 24 недель, ГСД считается манифестным [8]. Отметим, что к этому сроку гестации плацента уже сформирована и нарушения, касающиеся сосудистого компонента, практически невозможно корректировать, в то время как практически все осложнения беременности у женщин с ГСД связаны именно с развитием плацентарной недостаточности [9].

В связи с приведенными выше аргументами, вопросы, касающиеся прогноза развития ГСД до формирования плацентарной недостаточности, имеют особую значимость.

Для определения участия в патогенезе гестационного сахарного диабета конечных продуктов гликирования, нами было обследовано 214 беременных женщин с умеренным алиментарным ожирением. У 93 из них на разных сроках беременности развился гестационный сахарный диабет (ГСД) (код МКБ O24.4). Они составили основную группу. Остальные 121 беременные женщины без ГСД — составили группу сравнения.

Средний возраст женщин основной группы был в пределах 32,4 (3,2) года, у женщин группы сравнения — 31,5 (3,8) года.

Определены **критерии включения** в группы:

- ◆ беременность, наступившая самопроизвольно;
- ◆ репродуктивный возраст;
- ◆ ИМТ до беременности 25,0–34,9;
- ◆ ранняя явка и учет по беременности в сроки до 12 недель;
- ◆ отсутствие в анамнезе указаний на глюкозотолерантность или инсулинорезистентность.

Определены **критерии исключения** из групп:

- ◆ беременность в результате использования ВРТ;
- ◆ ранний или поздний репродуктивный возраст;
- ◆ наличие в анамнезе эпизодов глюкозотолерантности или инсулинорезистентности, отсутствие СД 1-го типа; ГСД в предыдущую беременность;
- ◆ ИМТ ниже 25,0 или выше 34,9 (ожирение 2-й и более степени) до беременности;
- ◆ хронические сопутствующие экстрагенитальные заболевания, диагностированные до наступления беременности и требующие медикаментозной коррекции в период гестации (артериальная гипертензия, патология почек и сердечно — со-

судистой системы, заболевания печени и желчевыводящих протоков);

- ◆ начало диспансерного наблюдения по беременности позже 12 недель, наличие хронических интоксикаций (курение, алкоголь).

В процессе формирования групп учитывались факторы риска развития ГСД (Клинические рекомендации. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение, 2020). Было установлено, что по совокупности имеющихся факторов риска и таких исходных параметров, как возраст, паритет беременности и родов, ИМТ, женщины сравниваемых групп не имели существенных различий, что позволило трактовать полученные далее данные лабораторных обследований как сопоставимые.

Все женщины состояли на учете по беременности и были обследованы в соответствии с Приказом МЗ РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Лечебные мероприятия осуществлялись в соответствии с актуальными (в период наблюдаемой беременности) клиническими рекомендациями и протоколами.

Дополнительно определение рецепторов конечных продуктов гликирования (sRAGE) (в пг/мл) осуществлялось количественным методом иммуноферментного анализа (Автоматический иммуноанализатор ChemWell® FUSION, США). Для проведения анализа использовались кит-наборы Human RAGE Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, США).

Для определения степени нарушений углеводного обмена использовались **методы обследования**:

- ◆ иммунохемилюминисцентный анализ (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) — количественное определение С-пептида (нг/мл), инсулина (мкЕд/мл);
- ◆ ионообменная высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) — определение гликированного гемоглобина (A1c) (%);
- ◆ ферментативный УФ метод (гексокиназный) (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) — глюкоза в плазме крови (ммоль/л).

По полученным результатам рассчитывался индекс НОМА-IR=инсулин натощак (мкЕд/мл) x глюкоза натощак (7ммоль/л)/22,5.

Статистическая обработка полученного материала проводилась при помощи стандартного пакета статистических программ SPSS Statistica 10,0 для Windows (разработчик — компания StatSoft, США).

Таблица 1. Результаты суточного мониторинга углеводного обмена женщин сравниваемых групп (определение глюкометром капиллярной крови) в I триместре беременности

| Показатель | Основная группа (n=93) | Группа сравнения (n=121) | p |
|--|---------------------------|-----------------------------|------|
| | M(SD) | | |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 4,7 (0,28) | 4,6 (0,31) | 0,81 |
| Глюкоза через 1 час после еды, ммоль/л | 5,3 (0,33) | 4,1 (0,42) | 0,02 |
| HbA1c, % | 5,9 (0,21) | 6,0 (0,42) | 0,83 |

Примечание. p — показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Таблица 2. Результаты суточного мониторинга углеводного обмена женщин сравниваемых групп (определение глюкометром капиллярной крови) во II триместре беременности

| Показатель | Основная группа (n=93) | Группа сравнения (n=121) | p |
|--|---------------------------|-----------------------------|--------|
| | M(SD) | | |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 5,17 (0,21) | 4,8 (0,31) | 0,32 |
| Глюкоза через 1 час после еды, ммоль/л | 7,3 (0,27) | 4,2 (0,12) | <0,001 |
| HbA1c, % | 6,8 (0,18) | 6,0 (0,29) | 0,02 |

Примечание. p — показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Результаты исследования

Изменения углеводного обмена в процессе гестации рассматривались многими исследователями. Однако окончательного мнения о причинах развития гестационного диабета и путях его предупреждения до настоящего времени не сформировано.

Для оценки гликемического профиля нами было проведено исследование содержания глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина и рецепторов к конечным продуктам гликирования.

Результаты определения среднесуточного уровня глюкозы у женщин сравниваемых групп представлены в табл. 1.

Рассматривая результаты суточного мониторинга глюкозы в капиллярной крови в первом триместре беременности отметим, что в обеих группах женщин показатели не выходили за пределы физиологической нормы и не имели достоверных различий. Так, среднее содержание глюкозы натощак в основной группе составило 4,7 (0,28) ммоль/л, в группе сравнения 4,6 (0,31) ммоль/л, (p=0,81). Через час после еды в основной группе содержание глюкозы несколько повысилось и составило 5,3 (0,33) ммоль/л, в группе сравнения 4,1 (0,42) ммоль/л, (p=0,02). Что касается гликированного гемоглобина, то его значения находились в пределах физиологической нормы и в основной группе составили 5,9 (0,21)%, в группе сравнения 6,0 (0,42)%, (p=0,83).

Далее, во втором триместре показатели изменились (табл. 2).

Отметим, что во втором триместре показатели уровня глюкозы натощак в среднем у женщин основной группы составили 5,17 (0,21) ммоль/л, в группе сравнения — 4,8 (0,31) ммоль/л, что не имело статистически значимых различий (p=0,32). Однако через час после нагрузочной пробы картина радикально менялась. В основной группе уровень глюкозы в среднем составлял 7,3 (0,27) ммоль/л, в то время, как в группе сравнения он был статистически значимо ниже — 4,2 (0,12), (p<0,001). Уровень гликированного гемоглобина у женщин основной группы был достоверно выше, чем в группе сравнения: 6,8 (0,18) и 6,0 (0,29)%, соответственно (p=0,02).

Что касается третьего триместра, то средние показатели глюкозы у пациенток сравниваемых групп представлены в табл. 3.

В третьем триместре беременности, несмотря на проводимую терапию женщин с ГСД, среднее содержание глюкозы в капиллярной крови у этих пациенток было статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Натощак этот показатель составлял 5,7 (0,31) ммоль/л в основной группе и 4,5 (0,27) ммоль/л в группе сравнения (p=0,003). После гликемической нагрузки содержание глюкозы в основной группе достигало 7,4 (0,17) ммоль/л, в группе сравнения 4,6 (0,22) ммоль/л, p<0,001. Уровень гликированного гемоглобина соот-

Таблица 3. Результаты суточного мониторинга углеводного обмена женщин сравниваемых групп (определение глюкометром капиллярной крови) в III триместре беременности

| Показатель | Основная группа (n=93) | Группа сравнения (n=121) | p |
|--|------------------------|--------------------------|--------|
| | M(SD) | | |
| Глюкоза натощак, ммоль/л | 5,7 (0,31) | 4,5 (0,27) | 0,003 |
| Глюкоза через 1 час после еды, ммоль/л | 7,4 (0,17) | 4,6 (0,22) | <0,001 |
| HbA1c, % | 6,7 (0,11) | 6,0 (0,29) | 0,02 |

Примечание. p — показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

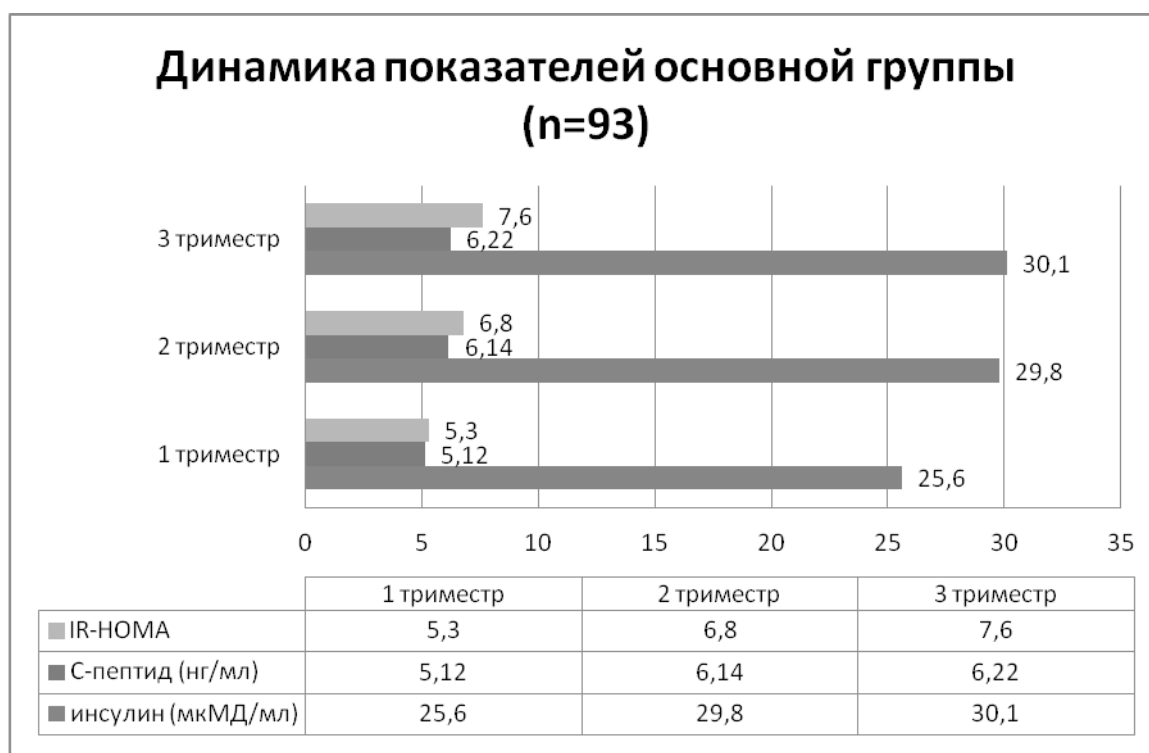


Рис. 1. Показатели углеводного обмена основной группы

ветствовал содержанию глюкозы в крови: 6,7 (0,11)% и 6,0 (0,29)%, соответственно.

Для объективной оценки функции поджелудочной железы обследуемых женщин и влияния на ее функцию беременности, нами было проанализировано содержание С-пептида (как предшественника инсулина), самого инсулина и индекса НОМА-IR (рисунки 1 и 2).

Рассматривая процессы изменения инсулинового обмена и содержания С-пептида в сравниваемых группах отметим, что в основной группе инсулинорезистентность регистрировалась с начала гестационного процесса. Она продолжалась на протяжении всей беременности, несмотря на получаемое женщинами лечение. В основной группе прослеживалась динамика

роста всех рассматриваемых показателей к третьему триместру гестации.

В группе сравнения инсулинорезистентности не было. Особенно показателен в этом отношении НОМА-IR, который в основной группе динамично повышался с 5,3 до 7,6. В группе сравнения его показатели не выходили за пределы референсных значений и колебались от 1,1 до 2,6.

Все рассмотренные показатели регистрировали уже развившийся ГСД, в то время, как мы преследовали цель выявить предикторы развития ГСД у женщин со схожими факторами риска развития ГСД. Для этого нами было проведено исследование рецепторов продуктов конечного гликирования (sRAGE), которые ока-

Таблица 4. Среднее содержание sRAGE (пг/мл) в динамике беременности и в послеродовом периоде

| Показатель | Основная группа (n=93) | Группа сравнения (n=121) | p |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------|
| | M(SD) | | |
| В I триместре | 1107,5 (32,8) | 985,4 (24,9) | 0,003 |
| В 30–32 недели | 1067,4 (43,4) | 967,8 (22,6) | 0,04 |
| Через 6 мес. после родов | 1100,7 (34,2) | 980,3 (18,4) | 0,002 |

Примечание. p — показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

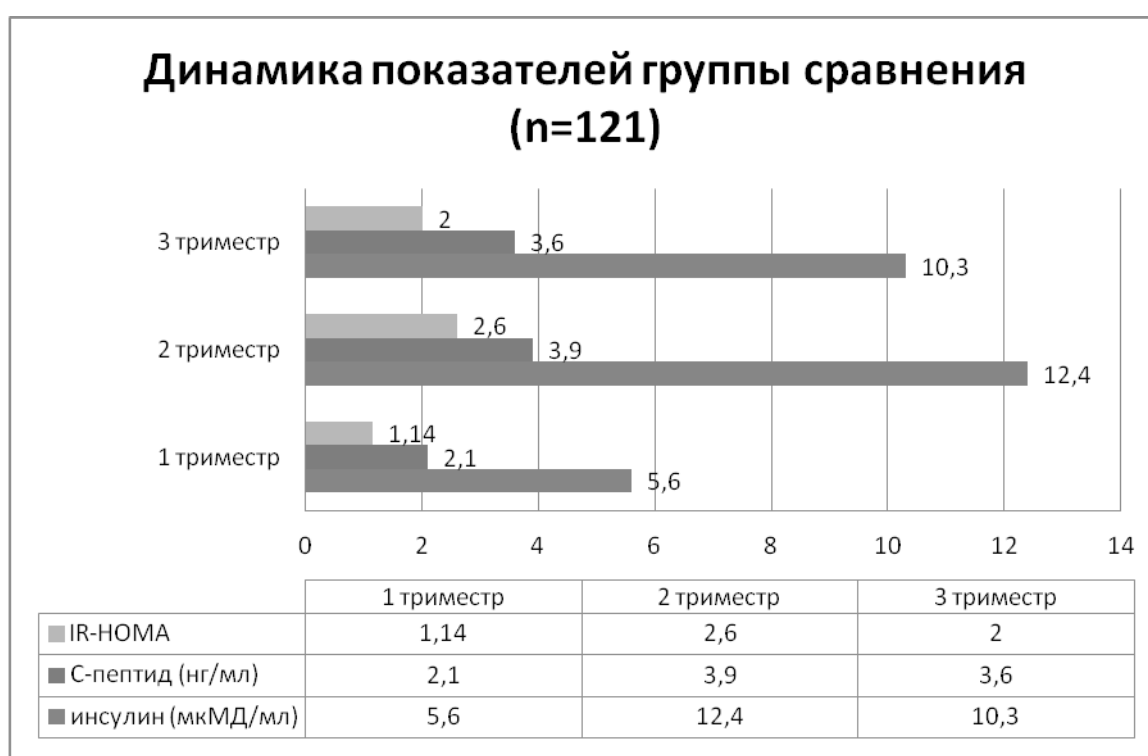


Рис. 2. Показатели углеводного обмена группы сравнения

зывают существенное влияние на функцию эндотелия сосудов и возможно влияют на формирование хориона в начале гестационного процесса (табл. 4).

Рассматривая полученные результаты содержания sRAGE в сравниваемых группах укажем, что у женщин в основной группе его содержание было статистически значимо выше, чем у пациенток группы сравнения и никак не менялось в динамике беременности и в послеродовом периоде. Так, в первом триместре в основной группе среднее содержание sRAGE составило 1107,5 (32,8) пг/мл, в 30–32 недели — 1067,4 (43,4) пг/мл и через 6 месяцев после родов — 1100,7 (34,2) пг/мл. В группе сравнения —

985,4 (24,9), 967,8 (22,6) и 980,3 (18,4) пг/мл соответственно, (p=0,003) (p=0,04) и (p=0,001) соответственно.

Подводя итог проведенного исследования содержания рецепторов конечных продуктов гликирования у женщин с ГСД отметим, что среднее содержание sRAGE у таких пациенток статистически значимо выше, чем у пациенток без ГСД. Однако корреляционная связь между уровнем инсулинорезистентности, гликированным гемоглобином и sRAGE отсутствует, что при одинаковых исходных данных у пациенток, имеющих факторы риска развития ГСД, может служить маркером развития ГСД с начала беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российский статистический ежегодник [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/KrPEshqr/year_2020.pdf (дата обращения 23.02.2020).
2. Gestational diabetes in the United States: temporal changes in prevalence rates between 1979 and 2010 / J.A. Lavery, A.M. Friedman, K.M. Keyes, J.D. Wright, C.V. Ananth // BJOG. — 2017. — Т. 124 (5). — P. 804–813.
3. Kharroubi A.T., Darwish H.M. Diabetes mellitus: The epidemic of the century // World J Diabet. — 2015. — Т. 6 (6). — P. 850–867.
4. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Особенности течения беременности и родов при сахарном диабете в современных условиях // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. 55, — № 1. — С. 12–16.
5. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра // Терапевтический архив. — 2014. — № 10. — С. 109–115.
6. Грязнова И.М., Второва В.Г. Сахарный диабет и беременность. М.: Медицина, 1985. — 207 с.
7. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2017–2018 гг. // Акушерство и гинекология. — 2020. — № 1. — С. 119–127.
8. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации. М., — 2020. — 53 с.
9. Meek C.L., Murphy H.R., Simmons D. Random plasma glucose in early pregnancy is a better predictor of gestational diabetes diagnosis than maternal obesity // Diabetologia. — 2016. — Т. 59 (3). — P. 445–452.
10. Особенности течения беременности у женщин, перенесших ЭМА по данным доплерометрии / О.Н. Беленькая, Т.А. Пугачева, Т.В. Иванова, А.Р. Ибрагимова, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович, О.А. Ильченко, З.Е. Шулюкян, С.Н. Романова, Н.А. Устинов, В.Н. Балашова // Охрана материнства и здоровья детей: клинические и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного потенциала семьи. — Самара: Самарама, 2021. С. 306–309.
11. Целкович Л.С., Требунских А.С., Балтер Р.Б. Характер и оценка течения настоящей беременности у женщин с миомой матки, перенесших в анамнезе ЭМА: сб. ст. Международной научно-практической конференции 25 сентября 2021 года «Проблемы и перспективы реализации междисциплинарных исследований». — Новосибирск: НИЦ АЭТЕРНА, 2021. — С. 175–179.

© Рябов Алексей Юрьевич (samaraobsgyn2@yandex.ru), Иванова Татьяна Владимировна (t.v.ivanova@samsmu.ru),
Ильченко Олеся Андреевна (olesay.ilchenko@gmail.com), Требунских Анна Сергеевна (samaraobsgyn2@yandex.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Самарский государственный медицинский университет