

Торосян А.О., Гагаев Ч.Г., Радзинский В.Е.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Торосян Айарпи Овсеповна, аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; e-mail: dr.arev@gmail.com

В обзоре представлены сведения относительно современных подходов к диагностике гестационного сахарного диабета. Рассмотрено применение различных маркеров и методов скрининга и их роль в исходах беременности для матери и плода в зависимости от срока постановки диагноза. Полученные данные демонстрируют, что гестационный сахарный диабет, выявленный на ранних сроках беременности, представляет особую группу высокого риска неблагоприятных исходов и требует целенаправленных подходов в терапии.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет; пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ); уровень глюкозы в плазме натощак; скрининг; ранняя диагностика; исходы беременности.

Для цитирования: Торосян А.О., Гагаев Ч.Г., Радзинский В.Е. Современные подходы к диагностике гестационного сахарного диабета. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2020; 7(1): 31-36.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2020-7-1-31-36>

Torosyan A.O., Gagayev Ch.G., Radzinskiy V.E.

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Russian Federation

In a review there is provided information on modern approaches to the diagnosis of gestational diabetes mellitus. The use of various markers and screening methods and their role in pregnancy outcomes for the mother and fetus according to gestation of diagnosis are examined. The data obtained demonstrate that gestational diabetes, detected in early pregnancy, represents a special group of high risk of adverse outcomes and requires focused approaches in management.

Keywords: gestational diabetes mellitus; oral glucose tolerance test (OGTT); fasting plasma glucose; screening; early diagnosis; pregnancy outcomes.

For citation: Torosyan A.O., Gagayev Ch.G., Radzinskiy V.E. Modern approaches to the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020; 7(1): 31-36. (in Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2020-7-1-31-36>

For correspondence: Ayarpi O. Torosyan, postgraduate of the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Perinatology of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198, Russian Federation; e-mail: dr.arev@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 08.01.2020
Accepted 15.01.2020

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — важная медико-социальная проблема, так как он существенно увеличивает риск возникновения акушерских осложнений, неблагоприятно влияет на состояние плода, а также на здоровье и развитие новорожденного в дальнейшем [1]. Вариабельность частоты ГСД объясняется отсутствием специфических клинических проявлений и единых критериев диагностики ГСД в разных странах [2, 3].

Медицинские вмешательства по коррекции гипергликемии в III триместре являются недостаточно эффективными для предотвращения неблагоприятных исходов беременности для матери и плода. Столь позднее установление диагноза в значительной степени ограничивает время для терапевтического воздействия [4]. В связи с этим остро стоит вопрос о ранних диагностических критериях ГСД.

Подходы к скринингу и диагностике ГСД широко варьируют в зависимости от разных медицинских специальностей и стран. Спорные вопросы относительно скрининга ГСД включают: стоит ли всем проводить скрининг на ранних сроках беременности или подходить к этому выборочно, основываясь на факторах риска (ФР); оптимальные сроки скрининга; метод скрининга (уровень глюкозы в плазме натощак, случайное определение содержания глюкозы, пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), концентрация гликированного гемоглобина (HbA1c), протеомные и метаболомные биохимические маркеры); критерии диагностики (в 1 или 2 этапа, нагрузка глюкозой 75 или 100 г, 1 или 2 аномальных значения) и их пороговые значения [3]. В настоящее время не существует единого мнения о преимуществах тотального скрининга на ГСД.

Ведутся дебаты относительно экономической эффективности различных скрининговых и диагностических программ, влияния более ранней диагностики на исходы беременности [3, 5–7]. Более того, отсутствуют рандомизированные клинические исследования, подтверждающие какую-либо пользу от лечения ГСД, диагностированного до 24 нед беременности [8]. Надо отметить, что существует неопределённость не только в отношении того, получают ли женщины с выявленным на ранних сроках ГСД пользу от лечения, но и по поводу рисков, связанных с чрезмерным лечением, в том числе повышением вероятности метаболических нарушений в будущем у плода [6, 7, 9].

Важным аспектом является выделение ФР развития ГСД. К ним в настоящее время относятся возраст матери (35 лет и старше); ГСД в анамнезе; нарушение толерантности к глюкозе в анамнезе; отягощённый наследственный анамнез по СД; антенатальная гибель плода; неонатальная смерть неясной этиологии; врождённый порок развития (ВПР) плода, связанный с диабетом; макросомия плода в анамнезе; синдром поликистозных яичников (СПКЯ); индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м²; субклиническое воспаление, обусловленное курением, перенесёнными ОРВИ; заболевания желудочно-кишечного тракта и органов дыхания; употребление в пищу большого количества легкоусвояемых углеводов; глюкозурия; этническое происхождение; приём кортикостероидов, психотропных препаратов [1, 7, 10–12]. Использование моделей прогнозирования клинического риска, включающих статистические комбинации нескольких факторов, может значительно улучшить чувствительность и специфичность скрининга ГСД [7].

Е. Cosson и соавт., проанализировав 49 работ, предложили алгоритм скрининга и ведения беременных в зависимости от наличия ФР (см. рисунок).

Авторы предлагают проводить скрининг на ранних сроках беременности только тем, кто относится к группе высокого риска. К лечебным мероприятиям рекомендуется прибегать при уровне глюкозы в плазме натощак в диапазоне 5,6–6,9 ммоль/л; при уровне глюкозы натощак 5,1–5,5 ммоль/л предлагается перепроверять показатель и учитывать самое низкое значение среди обоих измерений. Если уровень гликемии в диапазоне 5,1–5,5 ммоль/л подтверждается, авторы рекомендуют изменить образ жизни (питание и физические упражнения). Остальные беременные, даже с низким уровнем глюкозы в плазме натощак, должны быть обследованы после 24 нед [13].

Большинство существующих на сегодняшний день руководств поддерживают ранний скрининг на гипергликемию во время беременности с целью выявления случаев недиагностированного СД 2 типа, то есть для исключения ранее существовавшего диабета [10].

Систематический обзор когортных исследований показал, что женщины с гипергликемией, выявленной во время беременности, подвержены большему риску неблагоприятных исходов беременности, включая макросомию плода, преэклампсию/гипертензивные расстройства во время беременности и дистоцию плечиков [5].

Кроме развития возможных осложнений беременности у женщин с ГСД повышен также риск для их плода. Гипергликемия у матери вызывает повышение концентрации глюкозы в кровотоке плода, что ведёт к повышенному риску формирования ВПР. Она также является причиной реактивной гипертрофии и гиперплазии β -клеток поджелудочной железы у её плода — развивается гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия ведёт к формированию макросомии плода, что является причиной высокой частоты родового травматизма и



Алгоритм скрининга дисгликемии и ведения беременных в зависимости от наличия факторов риска.

асфиксии у новорождённых. Кроме того, повышенная секреция инсулина угнетает синтез лецитина в лёгких плода и повышает до 30% риск развития синдрома дыхательных расстройств у новорождённых. Также гиперинсулинемия обуславливает высокий риск развития гипогликемических состояний у новорождённого в раннем послеродовом периоде [2].

В настоящее время с целью диагностики диабетической фетопатии (ДФ) используется функциональное исследование состояния плода, которое включает ультразвуковую плацентометрию и фетометрию, а также доплерографию. Но надо признать, что данные биометрические показатели позволяют диагностировать факт задержки роста плода или его макросомию, прогностическая же значимость критериев стремится к нулю.

С целью оптимизации прогнозирования задержки развития плода (ЗРП) и макросомии плода у беременных с ГСД предложено рассчитывать коэффициент фетопатии (F) по формуле:

$$F = \frac{V \cdot (0,73 - 0,0075GA) \cdot 6,6}{Gl \cdot IR \cdot (12,5GA - 65)},$$

где V — объём плаценты, определённый методом ультразвуковой плацентометрии (см^3); IR — индекс резистентности маточной артерии, вычисленный методом ультразвуковой доплерографии; Gl — уровень глюкозы, рассчитанный при проведении двухчасового глюкозотолерантного теста (ммоль/л); GA — срок гестации в нед; $(0,73 - 0,0075GA)$ — нормативное значение IR маточной артерии, полученное при проведении линейного регрессионного анализа; $(12,5GA - 65)$ — нормативное значение V плаценты, полученное методом линейного регрессионного анализа. При F более 2,75 прогнозируется развитие макросомии плода, при F менее 0,7 — задержка роста плода. Математическая модель, включающая ФР, данные лабораторных и инструментальных методов исследования нарушений углеводного обмена у матери и плода, отражает степень вероятности развития ДФ у беременных с ГСД с точностью 91,4%, что позволит осуществлять профилактику данного осложнения на более раннем этапе посредством инсулинотерапии [1].

М. Washig и соавт. поддерживают концепцию раннего скрининга ГСД у пациенток с высоким риском, поскольку ранняя диагностика и вмешательство связаны с лучшим исходом беременности. В результате проведённого исследования авторы пришли к заключению, что чем позже диагностируется ГСД, тем выше риск развития макросомии и неонатальной гипогликемии [10]. В работе Arienne N. Sweeting и соавт., напротив, несмотря на раннее выявление и начало лечения, беременные с высоким риском ассоциировались с худшими исходами, сопоставимыми с исходами манифестного СД. Гипертонические расстройства во время беременности, преэклампсия, преждевременные роды, кесарево сечение и желтуха новорождённых наиболее часто осложняли беременность у женщин с манифестным СД

и ГСД, выявленным в ранние сроки беременности. Макросомия и необходимость в интенсивной терапии новорождённых у родильниц с ГСД, диагностированным до 12 нед беременности, были сопоставимы по частоте с показателями, наблюдаемыми у женщин с манифестным СД [11]. М.Н. Feghali и соавт., изучив исходы беременности у женщин с ГСД исходя из сроков постановки диагноза, обнаружили, что женщины, которым был поставлен диагноз ГСД в сроки до 24 нед, были подвержены более высокому риску макросомии [14]. В свою очередь Е. Hosseini и соавт. в ходе своего исследования установили, что у новорождённых данной группы женщин чаще возникали такие осложнения, как респираторный дистресс-синдром, оценка на 1-й минуте менее 7 баллов по шкале Апгар, необходимость в интенсивной терапии [15]. Эти данные демонстрируют, что женщины с ГСД, выявленным на ранних сроках беременности, представляют особую группу высокого риска неблагоприятных исходов, о чём свидетельствует ранняя дисгликемия, и им требуются целенаправленные подходы в терапии.

В свою очередь В. Dittakarn и соавт. в своей работе не нашли различий в частоте рождения крупных детей к сроку гестации у женщин в зависимости от срока выявления у них ГСД. Авторы вычислили, что общая прибавка веса и гликемический контроль определяют риск развития данного осложнения, а не срок постановки диагноза ГСД. Тем не менее учёные в своем заключении пишут о важности раннего выявления ГСД, что позволит своевременно дать необходимые рекомендации [цит. по: 16].

Мнения относительно пользы определения концентрации глюкозы в плазме крови натощак и её оптимального уровня для раннего выявления ГСД расходятся. Многие исследователи склоняются к тому, что определение уровня глюкозы в плазме натощак может быть лучшим методом скрининга ГСД на ранних сроках [10]. В то же время эффективность использования определения гликемии натощак при первом обращении по беременности как инструмента скрининга ограничена низкой специфичностью [6, 17]. Уровень гликемии натощак во время беременности не является константной величиной и снижается по мере прогрессирования беременности. Попарный анализ выявил значимое снижение концентрации глюкозы в плазме крови на протяжении I–II триместра [4]. Это даёт основание полагать, что нормы гликемии натощак различаются в зависимости от срока беременности. В связи с этим вызывает сомнение возможность переноса данных о пороговом уровне гликемии для диагностики ГСД, полученных во 2-й половине беременности, на более ранние сроки [17].

До сих пор не ясно, каков оптимальный уровень глюкозы для диагностики ГСД на ранних сроках беременности. В I триместре для постановки диагноза ГСД предлагается использовать уровень глюкозы натощак, равный 6,1–6,9 ммоль/л , обеспечивающий 100% специфичность [6, 18].

Китайские учёные изучили диагностическую ценность гликемии натощак при первом обращении по беременности: только у 39,8% женщин с концентрацией глюкозы натощак 5,1 ммоль/л и выше в I триместре ГСД подтвердился на 24–28-й неделе по данным ПГТТ. В работе отечественных исследователей у женщин с уровнем гликемии натощак 5,1 ммоль/л и более при первом обращении по беременности диагноз ГСД по данным ПГТТ при сроке беременности 24–28 нед подтверждён лишь в 36% случаев [17]. Результаты пилотного исследования также не выявили убедительных данных о диагностическом значении уровня гликемии 5,1 ммоль/л в I триместре беременности в отношении реализации ГСД. Частота аномальных результатов ПГТТ во II триместре значимо не отличалась при диабетическом ($\geq 5,1$ ммоль/л) и недиабетическом ($< 5,1$ ммоль/л) уровне глюкозы натощак в I триместре. Корреляционный анализ продемонстрировал отсутствие связи гликемии натощак в 24–28 нед с уровнем глюкозы при первом визите беременной к врачу и очень слабую связь с показателями в 11–13 нед [4]. Выявив слабую корреляцию между уровнем глюкозы в плазме натощак в I триместре и результатами ПГТТ, А. Shushan и соавт. пришли к следующему выводу: уровень глюкозы в плазме натощак в I триместре не должен использоваться для оценки необходимости проведения скринингового теста на глюкозу при сроке беременности 24–28 нед [19].

В связи с этим показатель 5,1 ммоль/л не рекомендуется использовать в качестве порогового значения для постановки диагноза ГСД на любом сроке беременности, так как это не только необоснованно обременит систему здравоохранения, но и само по себе вызовет стресс у беременных, что может плохо сказаться на течении беременности [18]. Помимо психоэмоционального дискомфорта у пациенток с гипердиагностикой ГСД использование указанного порогового уровня гликемии в качестве критерия диагностики ГСД может приводить к недооценке других ФР у пациенток с нормогликемией при первом визите к врачу [4].

Есть мнение, что ПГТТ может быть более информативным, чем определение уровня глюкозы натощак для выявления ГСД на ранних сроках беременности [13]. Тем не менее рабочая группа Российского национального консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» отказалась от проведения ПГТТ у беременных высокой группы риска до 24 нед беременности, основываясь на отсутствии доказательной базы и исключая понятие «стратификации беременных по группам риска» [20].

Согласно определению, ГСД может развиваться на любом сроке беременности. Учитывая это, а также то обстоятельство, что диагноз ГСД нельзя поставить на основании только концентрации глюкозы в венозной плазме натощак, китайские учёные предложили определить диагностическую ценность ПГТТ в группе беременных низкого риска в 18–20 нед гестации [12]. Последние исследования по ранней диагностике ГСД

свидетельствуют о том, что беременности, осложнённые ГСД, выявленным до 24 нед, характерны для пациенток группы высокого риска [21, 22]. В других же работах отсутствие статистически значимого увеличения частоты неблагоприятных исходов в данной группе объясняется авторами своевременной коррекцией нарушений углеводного обмена благодаря диагностике ГСД на ранних сроках беременности [8, 23]. Tove Lekva и соавт. в ходе своего исследования получили низкую чувствительность и специфичность ПГТТ, проведённого в 14–16 нед в группе низкого риска [24].

Надо признать, что нынешний «золотой стандарт» является трудоёмким, неприятным для некоторых пациентов, имеет низкую воспроизводимость, зависит от этнической принадлежности, а нагрузка глюкозой проводится без учёта ИМТ. Таким образом, поиск простого, не требующего голодания биомаркера в настоящее время является актуальным. Однако для оценки новых биомаркеров необходимы крупномасштабные проспективные исследования, которые могут подтвердить их клиническую и экономическую эффективность. Кроме того, маловероятно, что один биомаркер может иметь достаточно высокую чувствительность и специфичность для выявления ранней материнской гипергликемии. Более вероятно, что только сочетание нескольких параметров, включая исходные материнские характеристики, в том числе ИМТ, позволит получить адекватные прогностические показатели.

Необходимы дополнительные исследования для решения вопроса, является ли HbA_{1c} надёжным параметром, и если да, то требуется определение соответствующего порога HbA_{1c} для выявления ГСД на ранних сроках беременности [6]. При этом надо учитывать, что HbA_{1c} может варьировать на фоне гемодилюции, гемоглобинопатии и анемии во время беременности [13].

В ходе сравнения уровня плацентарного лактогена (ПЛ), плацентарного фактора роста (ПФР) и индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) в ранние сроки беременности у женщин с ГСД и без ГСД не выявлено связи между концентрациями ПЛ и ПФР в сыворотке у беременных женщин на сроке беременности 8–14 нед и риском развития ГСД. Однако прослеживается положительная связь НОМА-IR с развитием ГСД — более высокий НОМА-IR в начале беременности ассоциируется с повышенным риском развития ГСД [25]. Прогностическим критерием развития диабетической макросомии с вероятностью 73% является значение НОМА-IR более 7. С-пептид в сочетании с НОМА-IR может быть использован в качестве дополнительного диагностического критерия ГСД, увеличивая точность постановки диагноза [1].

В последние несколько лет роль лептина и адипонектина в развитии ГСД изучена более подробно. Результаты большинства исследований свидетельствуют об увеличении концентрации лептина у беременных с ГСД. Кроме того, имеются данные о прогностической значимости гиперлептинемии в развитии ГСД в позд-

ние сроки беременности вне зависимости от наличия или отсутствия избыточной массы тела/ожирения. Активированные лептином стресс-киназы (p38 MAPK, SAPK/JNK и NF- κ B) являются важными факторами возникновения резистентности к инсулину при ожирении и диабете. Предполагается, что лептин, IL-6 и ФНО- α являются надёжными предикторами ассоциированной с беременностью резистентности к инсулину [26].

Отмечается интерес к исследованию адипонектина при ГСД в связи с его известной ролью в развитии СД 2 типа. Основные изучаемые вопросы: адипонектин как предиктор ГСД; адипонектин как скрининговый тест ГСД [27]. Снижение уровня адипонектина может стать причиной потери чувствительности к инсулину при физиологической беременности и особенно при беременности, осложнённой ГСД. Показано наличие обратной корреляции между уровнем адипонектина в плазме беременных с ГСД и развитием макросомии плода [26]. Однако при оценке уровня адипонектина у беременных женщин с ГСД содержание адипонектина в группах беременных пациенток с ГСД и без нарушений углеводного обмена, а также небеременных женщин значимо не различалось. Тем самым роль адипонектина в качестве патогенетического фактора ГСД окончательно не установлена [27]. Физиологическое значение адипоцитокинов при нормальной и осложнённой беременности всё ещё остаётся далеко не ясным. Предстоящие исследования должны внести ясность в решение вопроса о роли адипоцитокинов и вызванных ими метаболических нарушений в патогенезе ГСД, а также о возможности использования уровня адипоцитокинов в качестве маркера этого осложнения, что позволит выявлять группу риска, проводить своевременную профилактику и коррекцию углеводных нарушений.

В настоящее время признано, что отдельные биомаркеры вряд ли обеспечат значительный прирост чувствительности и специфичности, необходимый для разработки эффективных скрининговых тестов. Новые подходы, основанные на измерении нескольких биомаркеров, позволят повысить чувствительность и специфичность диагностических тестов.

Одним из наиболее активно развивающихся в последние годы методов лабораторной диагностики является технология MAIDI-toF Ms (Matrix-Assisted laser Desorption/Ionization time-of-Flight Mass spectrometry — матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролётным разделением). В основе метода MAIDI-toF лежит процедура мягкой ионизации исследуемого материала (аналита), позволяющая в присутствии особого вещества (матрицы) под воздействием лазера ионизировать биологические макромолекулы без их фрагментации и деструкции [28].

В проспективном исследовании образцы плазмы брали у беременных женщин на сроке беременности 10–14 и 26–30 нед и ретроспективно распределяли на две группы: с ГСД и без ГСД. Основываясь на анализе профилей пептидов, учёные смогли идентифицировать

специфические для заболевания дифференциально-детектированные пики пептидных ионов и разработать многовариантные классификационные модели, которые различали женщин, у которых впоследствии развился ГСД. С использованием модели классификации генетических мутаций было отобрано 5 пептидов, которые обладали способностью правильно определить 100% женщин группы низкого риска. Кроме того, модель позволила правильно выявить более 93% женщин, у которых впоследствии развился ГСД. По методике *iTRAQ* были идентифицированы восемь белков, которые экспрессировались в более чем в 2 раза высокой концентрации в плазме женщин, у которых беременность осложнилась ГСД [29].

Эти новые технологии и подходы к моделированию в настоящее время предоставляют реальную возможность для разработки и надёжной оценки риска осложнений беременности, в том числе ГСД. Необходимо подтвердить эти результаты в больших независимых когортах пациенток для более точного определения прогностической эффективности этих биомаркеров.

Итак, в то время как критерии ВОЗ 2013 г. становятся всё более общепринятыми, основные диабетические и акушерские общества продолжают работать над поиском идеального алгоритма. Осторожность в принятии новых критериев диагностики ГСД обусловлена как пониманием того, что это приведет к значительному увеличению числа случаев ГСД и нагрузки на здравоохранение, так и опасениями «медикализации» беременности [17].

Раннее выявление нарушений углеводного обмена является первым шагом на пути к эффективному лечению [29, 24]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для оценки экономической эффективности и пользы тех или иных методов скрининга ГСД в общей акушерской популяции и для определения того, может ли ранняя диагностика с последующим вмешательством снизить материнскую и неонатальную заболеваемость [3, 30–32].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 3, 5–16, 18, 19, 21–24, 28–32 см. REFERENCES)

1. Ахметова Е.С., Ларева Н.В., Мудров В.А. и др. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66 (4): 14–24. doi: 10.17816/JOWD66414-24
2. Гафарова Е.А. Новый подход к своевременной диагностике сахарного диабета во время беременности. *Практическая медицина*. 2014; 3 (79): 41–5.
4. Покусаева В.Н., Амалицкий В.Ю., Сехин С.В., Рафальский В.В., Никифоровская Е.Н., Вахрушина А.С. и др. Гипергликемия в I триместре беременности и риск развития гестационного сахарного диабета: пилотное исследование. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2016; 15 (1).
17. Попова П.В., Дронова А.В., Садыкова Э.Р., Парккинен М.П., Большакова М.В., Николаева А.Е. и др. Оценка соответствия гликемии натощак при первом обращении по беременности и

- результатов глюкозотолерантного теста при диагностике гестационного сахарного диабета. *Проблемы эндокринологии*. 2014; 5: 9-14. doi:10.14341/probl20146059-14.
20. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет*. 2012; (4): 4-10.
 25. Попова П.В., Ткачук А.С., Дронова А.В., Болотко Я.А., Гринева Е.Н. Плацентарный лактоген, плацентарный фактор роста, резистентность к инсулину в ранние сроки беременности и риск развития гестационного диабета. *Проблемы эндокринологии*. 2016; 62(5): 31. DOI: 10.14341/probl201662531-32
 26. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Трошина И.А. Метаболические нарушения при адипоцитокиневом дисбалансе и гестационные осложнения. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14 (1): 9-16. doi: 10.14341/OMET201719-16
 27. Забаровская З.В. Адипонектин как один из патогенетических факторов развития гестационного сахарного диабета. *Военная медицина*. 2010; 3 (16): 38-43.
- #### REFERENCES
1. Akhmetova E.S., Lareva N.V., Mudrov V.A. et al. Features of the course of pregnancy with gestational diabetes mellitus and prediction of diabetic fetopathy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2017; 66 (4): 14-24. doi: 10.17816/JOWD66414-24 (in Russian)
 2. Gafarova E.A. A new approach to the timely diagnosis of diabetes during pregnancy. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 3 (79): 41-5. (in Russian)
 3. Koning S.H., van Zanden J.J., Hoogenberg K., et al. Medicalising pregnancy with new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus: do we need more evidence? Reply to Venkataraman H and Saravanan P [letter]. *Diabetologia*. 2018; 61(8):1889-91. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4665-4>
 4. Pokusayeva V.N., Amalitskiy V.Yu., Sekhin S.V., Rafal'skiy V.V., Niforovskaya E.N., Vakhrushina A.S. et al. Hyperglycemia in the 1st trimester of pregnancy and the risk of developing gestational diabetes: a pilot study. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2016; 15 (1). (in Russian)
 5. *WHO recommendation on the diagnosis of gestational diabetes in pregnancy*. (December 2016). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization; 2016.
 6. Immanuel J., Simmons D. Screening and treatment for early-onset gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Diab. Rep*. 2017;17:115.
 7. Huhn E.A., Rossi S.W., Hoesli I., Göbl C.S. Controversies in Screening and Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in Early and Late Pregnancy. *Front. Endocrinol*. 2018; 9: 696. doi: 10.3389/fendo.2018.00696
 8. Shub A., Chee T., Templeton A., Boyce D. et al. Timing of diagnosis of gestational diabetes and pregnancy outcomes: A retrospective cohort. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol*. 2019; 59: 96-101. DOI: 10.1111/ajo.12814
 9. Venkataraman H., Saravanan P. Medicalising pregnancy with new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus: do we need more evidence? *Diabetologia*. 2018; 61:1886-8. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4666-3>
 10. Bashir M., Baagar K., Naem E. et al. Pregnancy outcomes of early detected gestational diabetes: a retrospective comparison cohort study, Qatar. *BMJ Open*. 2019; 9: e023612. doi:10.1136/bmjopen-2018-023612
 11. Sweeting A.N., Ross G.P., Hyett J., Molyneaux L., Constantino M., Harding A.J., Wong J. Gestational diabetes mellitus in early pregnancy: evidence for poor pregnancy outcomes despite treatment. *Diabetes Care*. 2016. 39(1): 75-81. <https://doi.org/10.2337/dc15-0433>
 12. Liu B., Xu Y., Zhang Y. et al. Early Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus (EDoGDM) study: a protocol for a prospective, longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2016; 6: e012315. doi:10.1136/bmjopen-2016-012315
 13. Cosson E., Carbillon L., Valensi P. High fasting plasma glucose during early pregnancy: a review about early gestational diabetes mellitus. *J. Diabetes Research*. 2017; 2017: Article ID 8921712.
 14. Feghali M.N., Abebe K.Z., Comer D.M., Caritis S., Catov J.M., C.M. Scifres. Pregnancy outcomes in women with an early diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 138: 177-86. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.004
 15. Hosseini E., Janghorbani M., Shahshahan Z. Comparison of risk factors and pregnancy outcomes of gestational diabetes mellitus diagnosed during early and late pregnancy. *Midwifery*. 2018; 66: 64-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.midw.2018.07.017>
 16. Boriboonthirunsarn D., Kasempipachai V. Incidence of large for gestational age infants when gestational diabetes mellitus is diagnosed early and late in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2016; 42: 273-8. doi: 10.1111/jog.12914
 17. Popova P.V., Dronova A.V., Sadykova E.R., Parkkinen M.P., Bol'shakova M.V., Nikolayeva A.E. et al. Assessment of fasting glycemia on first pregnancy and the results of the glucose tolerance test in the diagnosis of gestational diabetes. *Problemy endokrinologii*. 2014; 5: 9-14. doi:10.14341/probl20146059-14. (in Russian)
 18. Zhu W.W., Yang H.X., Wei Y.M., Yan J., Wang Z.L., Li X.L. et al. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in China. *Diabetes Care*. 2013;36(3): 586-90.
 19. Shushan A., Samueloff A. Correlation between fasting glucose in the first trimester and glucose challenge test in the second. *Obstet. Gynecol*. 1998; 91: (4).
 20. Dedov I.I., Krasnopol'skiy V.I., Sukhikh G.T. Russian national consensus "Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, postpartum monitoring." *Sakharnyye diabet*. 2012; (4): 4-10. (in Russian)
 21. Sweeting A.N., Ross G.P., Hyett J., Wong J. Gestational diabetes in the first trimester: is early testing justified? *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017; 5 (8): 571-3.
 22. Imoh L.C., Ogunkeye O.O., Daru P.H., Amadu N.O., Abu A., Asorose S.A. Appraisal of timing for oral glucose tolerance testing in relation to risk factors for gestational diabetes mellitus in pregnant women in a Nigerian Teaching Hospital. *Niger. J. Clin. Pract*. 2015;18:77-4.
 23. Grotenfelt N.E., Rönö K., Eriksson J.G., Valkama A. et al. Neonatal outcomes among offspring of obese women diagnosed with gestational diabetes mellitus in early versus late pregnancy. *J. Public Health (Oxf)*. 2019; 41(3): 535-42. doi: 10.1093/pubmed/fdy159
 24. Lekva T., Godang K., Michelsen A.E., Qvigstad E. et al. Prediction of gestational diabetes mellitus and pre-diabetes 5 years postpartum using 75 g oral glucose tolerance test at 14–16 weeks' gestation. *Scientific Reports*. 2018; 8:13392. doi:10.1038/s41598-018-31614-z
 25. Popova P.V., Tkachuk A.S., Dronova A.V., Bolot'ko Ya.A., Grineva E.N. Placental lactogen, placental growth factor, insulin resistance in early pregnancy and the risk of gestational diabetes. *Problemy endokrinologii*. 2016; 62(5): 31. DOI: 10.14341/probl201662531-32 (in Russian)
 26. Chabanova N.B., Matayev S.I., Vasil'kova T.N., Troshina I.A. Metabolic disorders in adipocytokine imbalance and gestational complications. *Ozhireniye i metabolizm*. 2017; 14 (1): 9-16. doi: 10.14341/OMET201719-16 (in Russian)
 27. Zabarovskaya Z.V. Adiponectin as one of the pathogenetic factors in the development of gestational diabetes. *Voyennaya meditsina*. 2010; 3 (16): 38-43. (in Russian)
 28. Knochenmuss R., Dubois F., Dale M.J., Zenobi R. The matrix suppression effect and ionization mechanisms in matrix-assisted laser desorption/ionization. *Rapid. Commun. Mass Spectrom*. 1997; 10: 871-7.
 29. Georgiou H.M., López S.I., Rice G.E. Novel screening approaches for the early detection of gestational diabetes mellitus. In: *M. Radenković, ed. Gestational Diabetes*. 2011. DOI: 10.5772/21976
 30. Bartha J.L., Martinez-Del-Fresno P., Comino-Delgado R. Early diagnosis of gestational diabetes mellitus and prevention of diabetes-related complications. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2003;109: 41-4.
 31. Super D.M., Edelberg S.C., Philipson E.H., Hertz R.H., Kalhan S.C. Diagnosis of gestational diabetes in early pregnancy. *Diabetes Care*. 1991;14(4): 288-94.
 32. Li-zhen L., Yun X., Xiao-Dong Z. et al. Evaluation of guidelines on the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus: systematic review. *BMJ Open*. 2019; 9: e023014. doi:10.1136/bmjopen-2018-023014.