

Кутявина Т.А., Захарова С.Ю., Дерябина Е.Г.

Сахарный диабет 1 типа у матери как фактор риска нарушения состояния здоровья детей младенческого и раннего возраста (обзор литературы)

ФБГУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург

Kutyavina T.A., Zaharova S.J., Deryabina E.G.

Type 1 diabetes in the mother as a risk factor disorders of health infants and young children (review)

Резюме

В статье представлены литературные данные о влиянии сахарного диабета 1 типа матери на течение гестационного периода, внутриутробное развитие, состояние здоровья и особенности адаптации детей младенческого и раннего возраста.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, беременность, младенцы, дети раннего возраста, диабетическая фетопатия

Summary

The paper presents the literature data on the effect of type 1 diabetes in the mother during gestation, fetal development, health and adaptation features of infants and young children.

Keywords: type 1 diabetes, pregnancy, infants, young children, diabetic fetopathy

Сахарный диабет – одно из самых тяжелых экстрагенитальных заболеваний беременных. В последние годы распространенность сахарного диабета (СД) увеличивается. По данным IDF (2011г), число взрослых, живущих с диабетом выросло до 366 млн., что составляет 8,3% взрослого населения мира. Это число, по прогнозам, увеличится до 552 млн. человек к 2030 году или 9,9% взрослых. Женщин репродуктивного возраста с диабетом насчитывается по разным данным от 60 до 80 миллионов, и это число увеличивается [1, 2].

В связи с использованием современных технологий лечения сахарного диабета, в том числе помповой инсулинотерапии, все больше женщин, больных сахарным диабетом имеет возможность реализовать свою репродуктивную функцию [3].

Существующая в настоящее время тактика наблюдения за беременными женщинами с СД I типа, предусматривает не только наблюдение эндокринолога и акушера-гинеколога, но и консультации специалистов, таких, как офтальмолог, невролог, сосудистый хирург. Кроме того, во время беременности женщину неоднократно госпитализируют в стационар для коррекции диабетических нарушений, лечения экстрагенитальной патологии, наблюдением за ростом и развитием плода, отклонениями в его состоянии. Рекомендуется строгий контроль гликемии у беременных [4]. Улучшить метаболический контроль без повышения риска развития гипогликемических состояний позволяет использование аналогов инсулина ультра-

короткого действия и применение непрерывной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулиновой помпы [5, 6, 7, 8, 9]. Ультразвуковой метод диагностики позволяет уже на ранних этапах определить первые признаки патологического развития плода [10, 11]. Это очень важно для предотвращения неблагоприятных последствий для женщины и новорожденного [12]. Ведь все это позволяет длительное время поддерживать будущую мать в состоянии компенсации и тем самым профилактировать формирование диабетической фетопатии (ДФ) и отклонении в состоянии здоровья ребенка уже во внутриутробном периоде [13, 14].

Но причинно-следственная связь между заболеванием беременной, плода и новорожденного ребенка несомненна. Создается порочный круг: большая мать – больной ребенок – больной подросток – большая мать [15].

Беременность у женщины с сахарным диабетом протекает, как правило, патологически [16]. Основными осложнениями беременности у данного контингента женщин являются:

- декомпенсация сахарного диабета с чередованием гипогликемических состояний и кетоацидоза [17];
- ухудшение течения нефропатии, ретинопатии и других осложнений;
- ухудшение течения самого сахарного диабета;
- самопроизвольные аборт, особенно на ранних сроках: у 30% беременных, что в 4 раза чаще, чем в общей популяции;

- тяжелые гестозы, которые отмечаются почти у 50% беременных с сахарным диабетом (в общей популяции — 3-5%);

- артериальная гипертензия, индуцированная беременностью, и, следовательно, повышение риска преэклампсии и эклампсии: в 4 раза чаще, чем в популяции;

- многоводие;

- фетоплацентарная недостаточность и хроническая внутриутробная гипоксия плода;

- почечные инфекции и вульвовагиниты на фоне снижения неспецифической резистентности организма;

- риск во время родов в связи с крупным плодом;

- повышенный риск оперативных вмешательств, операционные и послеоперационные осложнения;

- высокий риск преждевременных родов: отмечаются в 24% наблюдений по сравнению с 6% в популяции [18];

- пороки развития плода и мертворождаемость: в 10-12% [19].

Многие авторы обращают внимание на то, что даже при незначительной гипергликемии риск перинатальных осложнений очень высок, выявляется прямая зависимость между степенью гликемии у беременной и степенью проявления признаков диабетической фетопатии у новорожденного [20], тем более что добиться целевой гликемии достаточно сложно. По данным зарубежных источников целевая гликемия достигается только в 40-60% случаев [21]. То есть, чем хуже компенсация заболевания матери в период беременности, тем тяжелее и выраженнее формируется диабетическая фетопатия.

На сегодняшний день доказано, что сахарный диабет у матери оказывает значительное влияние не только на внутриутробное развитие плода, но и его состояние при рождении, адаптацию к внеутробной жизни, в раннем неонатальном периоде [22, 23, 24].

Диабетическая фетопатия – клинико-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся у детей от матерей с сахарным диабетом и не сопровождающийся пороками развития. Кроме того, существует такое понятие как диабетическая эмбриофетопатия – клинико-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся у детей от матерей с сахарным диабетом, и включающий, кроме характерного внешнего вида, пороки развития [16].

В основе диабетической фетопатии в первую очередь лежит гипергликемия матери на фоне фетоплацентарной недостаточности, гормональной плацентарной дисфункции.

При диабете развиваются значительные структурные изменения в плаценте, в основе которых лежат два патогенетических фактора – материнская гипергликемия и фетальная гипертрофия. При макроскопическом исследовании определяется выраженная в различной степени (в зависимости от эффективности проводимого лечения) картина диабетической плаценты, для которой характерны следующие изменения:

- нарушение созревания плаценты с явным преобладанием в гистограмме виллезного дерева промежуточных и особенно незрелых ворсин;

- расширение стромальных каналов и увеличение клеток Кашенко-Гофбауэра в строме персистирующих незрелых ворсин;

- гиперплазия капилляров незрелых ворсин с формированием синцитио-капиллярных мембран;

- снижение содержания коллагена и отек стромы стволочных ворсин;

- формирование межворсинчатых тромбов в результате диапедезных кровоизлияний из гиперемированных капилляров ворсин хориона [25].

Среди перечисленных патоморфологических проявлений прегестационного сахарного диабета ведущая патогенетическая роль принадлежит торможению созревания плаценты на стадии промежуточных незрелых ворсин. Данное состояние связано с фетальной гипергликемией, которая в силу своей высокой энергетической значимости исключает необходимость дополнительной пролиферации метаболических капилляров плаценты и в связи с этим тормозит дифференцировку терминальных ворсин. Достоверность высказанного положения подтверждается тем, что плод в условиях гипергликемии не только достигает нормальных параметров массы тела, но и нередко значительно превышает их, несмотря на выраженную незрелость плаценты. Пуловина при сахарном диабете имеет признаки диабетической гипертрофии, что внешне выражается значительным увеличением диаметра и удельной массы. Степень выраженности вышеописанных изменений зависит от тяжести течения сахарного диабета, характера проводимого лечения, наличия и степени выраженности ОПГ-гестоза [25].

Гипергликемия матери запускает процессы, которые ведут к изменениям на генетическом уровне [26, 27]. Доказано, что существующая метаболическая память организма достаточно долго сохраняет нарушенные процессы, что ведет к патологическим состояниям в организме матери и ребенка [28].

Гипергликемия матери приводит к гипергликемии в системе кровообращения ребенка. Глюкоза легко проникает через плаценту и непрерывно переходит к плоду из крови матери. Происходит также активный транспорт аминокислот и перенос кетоновых тел к плоду. В отличие от этого инсулин, глюкагон и свободные жирные кислоты матери в кровь плода не попадают. В первые 9-12 недель беременности поджелудочная железа плода еще не вырабатывает собственный инсулин. Это время соответствует той фазе органогенеза плода, когда, при постоянной гипергликемии матери, у него формируются преимущественно пороки сердца, позвоночника, спинного мозга и ЖКТ [29].

Однако, по результатам зарубежных исследований, особенно при сахарном диабете, прием фолиевой кислоты матерью значительно снижает риск нарушений клеточного роста и репликации, которые могут привести к мегалобластной анемии, спонтанным абортam, порокам развития плода, отслойке плаценты, преждевременным родам и низкому весу детей при рождении [30].

С 12-й недели внутриутробного развития поджелудочная железа плода начинает синтезировать инсулин, и

в ответ на гипергликемию развивается реактивная гипертрофия и гиперплазия β -клеток фетальной поджелудочной железы. Вследствие гиперинсулинемии развивается макросомия плода, а также угнетение синтеза лецитина, что объясняет высокую частоту развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Кроме того, в патогенезе макросомии имеет значение избыточное поступление глюкозы и аминокислот через плаценту, а также гиперкортицизм. Лабильность уровня глюкозы в крови матери стимулирует активность системы гипопфиз — кора надпочечников плода [31].

В результате гиперплазии β -клеток и гиперинсулинемии появляется склонность к тяжелым и длительным гипогликемиям у новорожденных. При отделении плаценты резко прекращается поступление глюкозы к плоду, а гиперинсулинемия при этом не снижается, вследствие чего в течение первых часов после рождения развивается гипогликемия. Гипогликемией новорожденных считают уровень глюкозы в крови менее 1,7 ммоль/л — у недоношенных и менее 2,2 ммоль/л — у доношенных [32].

Установлено, что у новорожденного с ДФ имеется выраженный гормональный дисбаланс за счет формирования своеобразного соотношения между уровнем инсулина и его антагонистами — соматотропным гормоном и глюкокортикоидами, что определяет особенности углеводного, липидного и белкового обменов в раннем онтогенезе и играет роль в генезе нарушений гомеостаза. Изменение фосфолипидного обмена у плода и новорожденного определяет задержку структурно-функционального созревания мозга и медиаторных систем и может являться причиной нарушений формирования цикла «бодрствование-сон» и столь частых неврологических расстройств в раннем онтогенезе и в последующие годы [33].

Новорожденные от матерей с сахарным диабетом могут иметь и специфические нарушения, а именно:

- респираторные нарушения;
- гигантизм (макросомия) [LGA], либо гипотрофию [SGA];
- гипогликемию;
- полицитемию, гипербилирубинемия;
- гипокальциемию, гипомagneмию;
- врожденные аномалии [34].

У детей от матерей с сахарным диабетом 1-го типа имеет место задержка созревания легочной ткани, так как гиперинсулинемия блокирует стимуляцию дозревания легких кортизолом. Кроме респираторных расстройств у 4% детей встречаются аномалии легких, у 1% — гипертрофическая кардиомиопатия, транзиторное тахипноэ новорожденных и полицитемия [35, 36].

Гигантизм и гипогликемия объясняются гипотезой Pedersen «гиперинсулинизм плода — гипергликемия матери». Пороки развития плода чаще связаны с неудовлетворительным контролем уровня глюкозы крови матери именно в первом триместре беременности. Женщина с сахарным диабетом 1-го типа нуждается в прекоцептуальном гликемическом контроле и планировании беременности для профилактики врожденной патологии

плода. Гипергликемия матери в поздние сроки гестации ассоциирована с рождением ребенка с большой массой тела, кардиомагнией и дизэлектролитными нарушениями [35].

Макросомию диагностируют при отклонении роста и массы тела ребенка выше 90 центиля к гестационному возрасту. Макросомия встречается у 26% детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом 1-го типа, и у 10% детей в общей популяции. Большая масса тела плода и новорожденного приводит к увеличению частоты таких перинатальных осложнений, как асфиксия, дистония плечей плода, повреждение плечевого сплетения и переломы костей в процессе родов. Все дети с LGA должны быть обследованы на потенциальную гипогликемию. Это особенно важно, если беременная женщина получала во время родов большие объемы инфузии глюкозы.

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) определяется в том случае, если рост и/или масса тела новорожденного соответствуют показателям ниже 10 центиля к своему гестационному возрасту, а морфофункциональная зрелость отстает от гестационного возраста на 2 и более недель. ЗВУР диагностируется у 20% детей от матерей с сахарным диабетом и у 10% детей общей популяции. Данный феномен связан с тяжелыми реноваскулярными осложнениями у матери.

Гипогликемия всегда присутствует в первые часы жизни ребенка и характеризуется возбуждением, мышечной гипотонией, слабым, высокого тембра криком, вялым сосанием, повышенной судорожной готовностью. В большинстве случаев гипогликемия у новорожденных не имеет клинических симптомов. Персистенция гипогликемии происходит в течение первой недели жизни [35].

Полицитемия, как следствие усиления эритропоэза из-за хронического дистресса плода, проявляется в виде багровой окраски кожного покрова и респираторных нарушений. Повышенная вязкость крови вследствие полицитемии повышает риск развития судорог, некротического энтероколита, тромбоза почечных вен. Полицитемия ведет, в свою очередь, к гипербилирубинемии [35].

Желтуха развивается не только в результате распада эритроцитов, но и в результате того, что «незрелая» печень не справляется с таким количеством билирубина [35].

Гипокальциемия у детей от матерей с СД связана с задержкой синтеза паратиреоидного гормона после рождения. Нарушение метаболизма кальция отмечается у 65% новорожденных от матерей с СД и имеет тесную связь с пороками центральной нервной системы (ЦНС) [36].

Гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного тракта левого желудочка встречается у 30% детей с диабетической фетопатией. Течение данного осложнения благоприятное. Высок также риск формирования врожденных пороков сердца: дефекта межжелудочковой перегородки и транспозиции магистральных сосудов [37, 38].

Состояние здоровья детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом I типа, в последующие возрастные

периоды изучено совершенно недостаточно. Немногочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что у выживших в неонатальный период детей с диабетической фетопатией, не имеющих врожденных пороков, к 2-3 месяцам происходит полное обратное развитие признаков фетопатии. Вероятность заболевания сахарным диабетом в дальнейшем невысокая, отмечается склонность детей к ожирению [39, 40, 41, 42, 14]. Существует риск органического повреждения нервной системы в связи с гипогликемией [43].

Таким образом, возможные во внутриутробном периоде метаболические нарушения у плода не заканчиваются в неонатальном периоде, а возможно, являются источником «программирования» метаболических нарушений в последующие периоды жизни детей. Важным является отслеживание состояния углеводного, жирового, белкового обмена у детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом I типа для создания реального алгоритма наблюдения за ними на амбулаторно-поликлиническом этапе. Ведь именно ранний детский возраст является наи-

более благоприятным периодом для коррекции метаболических нарушений и ликвидации различных последствий разнообразной перинатальной патологии. ■

Кутявина Т.А. - врач-неонатолог, заочный аспирант ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г.Екатеринбург; Захарова С.Ю. - д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г.Екатеринбург; Дерябина Е.Г. - д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г.Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Кутявина Татьяна Анатольевна. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1. E-mail: kutyavinatiana@mail.ru

Литература:

1. Дедов И.И., М.П.Балаболкин, Клебанова Е., и др. Сахарный диабет: патогенез, классификация, диагностика и лечение. Пособие для врачей. М., 2003.
2. IDF Diabetes Atlas, Fifth Edition, 2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
3. Коваленко Т.С. Беременность и инсулинзависимый сахарный диабет: прогностические критерии гестоза и исход для плода. Дискан.мед. наук, М., 2000.
4. Jeitler K., Horvath K., Berghold A. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. 2008; published online.
5. Mathiesen E., Kinsley B., Amiel S.A., Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetes pregnancy: randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. Diabetes care 2007; 30: 771-6.
6. Mukhopadhyay A., Farrell T., Fraser R.B., Ola B., Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. Am. J. Obstet. Gynec. 2007; 180: 447-56.
7. Gimenez M., Conget I., Nicolau J. et al. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. Acta Diabetol 2007; 44: 34-7.
8. Есаиян Р.М., Григорян О.Р., Пекарева Е.В., Роль компенсации углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом I типа в развитии перинатальных осложнений. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет 2009; 4: 23-27.
9. Демидова И.Ю., Арбатская Н.Ю., Мельникова Е.П., Актуальные проблемы компенсации сахарного диабета при беременности. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет 2009; 4: 32-36.
10. Кулаков В.И. (ред.) Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5-е издание, М., 2011. С.49-50
12. Negrato CA, Mattar R, Gomes MB Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes Diabetol Metab Syndr 2012; 4(1): 41.
13. Magon N, Chauhan M. Pregnancy in Type 1 Diabetes Mellitus: How Special are Special Issues? N Am J Med Sci 2012; 4(6): 250-6.
14. Kitzmiller JL, Jovanovic L, Brown F, Coustan D, Reader DM: Managing Preexisting diabetes and Pregnancy: Technical Reviews and Consensus Recommendations for Care. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2008.
15. Килина А.М. Здоровье детей раннего возраста у матерей с гестационным сахарным диабетом, автореферат, Ижевск, 2007.
16. Н.П. Шабалов (ред.) Неонатология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
17. Robertson H., Pearson D.W.M., Gold A.E. Severe hypohycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes is common and planning pregnancy does not decrease the risk, Diabet Med. 2009; 26 (8): 824-826.
18. Allen VM, Armson BA, Wilson RD. et al. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29 (11): 927-44.
19. Landon ML: Diabetic nephropathy and pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2007; 50: 998-1006.
20. Демидова И.Ю., Арбатская А.К., Рогозин А.К. Обучение пациенток с сахарным диабетом 1-го типа в школе «Беременность и сахарный диабет». Международный эндокринологический журнал 2008; 3(15) <http://endocrinology.mif-ua.com/archive/issue-6035/article-6117/print.html>.
21. Kauffman R.P., The diabetes in Pregnancy Dilemma: Leading Change with Proven Solutions, J. Am. Med. Assoc. 2006; 296: 1530-1531.
22. Ringholm L, Mathiesen ER, Kelstrup L, Damm P. Managing type 1 diabetes mellitus in pregnancy-from planning to breastfeeding. Nat Rev Endocrinol 2012; 154.
23. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA: Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. Diabetes Care 2008, 31(5): 899-904.
24. Macintosh VC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, Golightly S, Miller A: Perinatal

- mortality and congenital abnormalities in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2008; 333: 177-182.
25. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа, СПб: Грааль, 2002.
 26. Yang B.T., Dayeh T.A., Kirkpatrick C.L., Taneera J., Kumar R., Groop L., Wollheim C.B., Nitert M.D., Ling C., Insulin promoter DNA methylation correlates negatively with insulin gene expression and positively with HbA(1c) levels in human pancreatic islets, *Diabetologia* 2011; 54 (2): 360-367.
 27. Pollin T.I., Epigenetics and Diabetes Risk: Not Just for Imprinting Anymore? *Diabetes* 2011, 60: 1859-1860.
 28. Lu.L., Ni J., Zhou T., Xu W., Fenech M., Wang X., Choline and/or Folic Acid Deficiency is associated with Genomic Damage and Cell Death in Human Lymphocytes *In Vitro. Nutr Cancer* 2012; 64 (3): 481-487.
 29. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. СПб: Специальная литература; 1996.
 30. Bailey L.B., Beny R.J., Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriages, *AmJ.Clin.Nutr.* 2005; 81: 1213-1217.
 31. Pediatric endocrinology, Edited by F.Lifshitz; 2007.
 32. Сенаторова А.С., Караченцев Ю.И., Кравчун Н.А., Казаков А.В., Рига Е.А., Макеева Н.И., Чайченко Т.В. Сахарный диабет: от ребенка до взрослого, X: Изд-во ХНМУ, 2009.
 33. Mathiensen ER, Vaz JA: Insulin treatment in diabetic pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(2): 3-20.
 34. de Valk HW, Visser GHA: Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25 (1): 65-76.
 35. Pedersen J. Diabetes and pregnancy: blood sugar of newborn infants. Ph.D. thesis. Copenhagen: Danish Science Press, 1952: 230.
 36. Cruikshank DP, Pitkin RM, Varner MV, Williams GA, Hargis GK: Calcium metabolism in diabetic mother, fetus and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 1010-1015.
 37. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Криворук И.М., Черный Е.Ф., Вторичные эндокринные кардиомиопатии в детском возрасте. Казанские лекции. Международный эндокринологический журнал 2006; 1(1). <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-207/article-235>.
 38. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Шербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум Паблишинг. 2002. 392 с.
 39. Napo Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358 (19): 1991-2002.
 40. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009; 58 (2): 453-9.
 41. Нетребко О. К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений. *Педиатрия* 2011; 6: 104-113.
 42. Fetita L.S., Sobngwi E., Serradas P., Calvo F., Gautier J.F., Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring, *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 3714-3724.
 43. Краснополский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А., Аксенов А.Н., Башакин Н.Ф., Троицкая М.В., Бурумкулова Ф.Ф., Будыкина Т.С., Витушко С.А., Шидловская Н.В., Котов Ю.Б., Нестеренко О.С. Динамическое наблюдение за детьми, родившимися у матерей с различной эндокринной патологией. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2005; 1 (5): 74№80.