

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-  
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра акушерства и гинекологии ИПО

Тема: Гипергликемия и её влияние на состояние плода при ГСД.

Выполнил ординатор 1-го года

Григорьева В.Д.

Красноярск

2022

## Оглавление

Вступление.....	3
Влияние ГСД на формирование плаценты. ....	3
Макросомия и преждевременные роды. ....	4
Диабетическая фетопатия.....	5
Неврологические нарушения .....	8
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.....	10
Нарушения со стороны органов дыхания .....	12
Нарушения со стороны органов мочевыводящей системы плода.....	13
Нарушения со стороны системы крови.....	14
Перинатальные потери .....	14
Заключение .....	15
Список литературы .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>

## Вступление

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это диабет или нарушение толерантности к глюкозе, впервые развившиеся или диагностированные во время беременности.

Гестационный сахарный диабет является частым осложнением беременности. Известно, что приблизительно у 12% женщин во время беременности развивается гестационный сахарный диабет при наличии у них различных нарушений механизмов компенсации углеводного обмена. Этот тип сахарного диабета встречается у 50-90% беременных с эндокринной патологией. Конечно, такое многоуровневое нарушение жизнедеятельности организма беременной женщины не может не иметь эффектов на развивающийся плод. Очевидно, что женщины с ГСД имеют высокие показатели оперативного родоразрешения и недоношенности.<sup>1</sup> А что же мы имеем далее?

Наличие диабета у матери, часто сочетающееся с ожирением, увеличивает риск развития ожирения и СД2 у потомства в более позднем возрасте, далее женщины, рожденные от такой беременности, также беременеют, когда уже имеют избыточный вес или страдают ожирением и имеют разной выраженности нарушения углеводного обмена, что, в свою очередь, увеличивает риски для следующего поколения. Этот непрерывный цикл способствует развитию ожирения и эпидемии СД2, которая наблюдается во всем мире. Беременные женщины с диабетом, имеют высокие риски врожденных пороков у плода, гипертензивных расстройств (хроническая артериальная гипертензия и преэклампсия), нарушений роста плода и внутриутробной гибели плода. Таким образом, тема гестационного сахарного диабета и его влияния на плод в современных реалиях с каждым годом становится более актуальной.

## Влияние ГСД на формирование плаценты.

Формирование плаценты — уникального органа, участвующего в обмене между матерью и плодом, имеет важное значение для успешного течения беременности.

Так в исследования Сургутского государственного университета многоплодная и одноплодная беременность на фоне гестационного сахарного диабета у каждой второй женщины осложнялась плацентарной недостаточностью,<sup>2</sup> способствующей внутриутробной гипоксии, оказывающей повреждающее действие на центральную нервную систему плода.<sup>3</sup>

При последних исследованиях стало также известно, что при ГСД плод получает избыточное количество питательных веществ — феномен, который зависит от тонуса фетоплацентарных сосудов и кровотока. Поскольку в дистальном сегменте пуповины и плаценте отсутствует иннервация, локальная регуляция тонуса сосудов является результатом синтеза, высвобождения и биологической активности эндотелиальных вазодилататоров и вазоконстрикторов. При ГСД развивается выраженная дилатация фетоплацентарных сосудов на фоне повышенной концентрации эндогенного нуклеозида

---

<sup>1</sup> (СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ), 2020)

<sup>2</sup> (ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ И ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ GESTАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, 2021)

<sup>3</sup> (Проблемы перинатального поражения центральной нервной системы у детей, рождённых женщинами с сахарным диабетом, 2017)

аденозина (мощный вазодилататор) в крови пупочной вены, а также на фоне измененной экспрессии рецепторов к инсулину и аденозину в эндотелии. Возможно, у женщин с ГСД происходит нарушение в обмене аденозина (поглощение, высвобождение, метаболизм) микро- и макрососудистым эндотелием фетоплацентарного комплекса. На фоне ГСД активируются различные стрессорные сигналы, нарушающие функцию эндоплазматического ретикулума (ЭР).<sup>4</sup>

Это запускает стресс ЭР — дезадаптивную реакцию, приводящую к перегрузке ЭР и нарушению его функции, которая заключается в синтезе и переработке секреторных и мембранных белков, биосинтезе липидов и накоплении кальция. Инсулин непосредственно участвует в запуске стресса ЭР, что манифестирует развитием резистентности к инсулину. Дезадаптация ЭР коррелирует с активацией воспалительного ответа, индуцирующего секрецию интерлейкина-1 $\alpha$  и -1 $\beta$  в жировой ткани беременных, страдающих ожирением или ГСД. Поскольку интерлейкин-1 $\beta$  вносит большой вклад в патофизиологию ожирения при беременности и ГСД, ингибирование его синтеза, индуцированного стрессом ЭР, может быть потенциальным терапевтическим подходом для снижения риска гестационных осложнений, вызванных ожирением матери и ГСД, в том числе для улучшения чувствительности к инсулину.<sup>5</sup>

Таким образом, микроциркуляторные нарушения развивающиеся в самой плаценте, наравне с прямым влиянием гипергликемии на плод, оказывают прямое влияние на развитие осложнений беременности как для матери, так и для плода.

#### Макросомия и преждевременные роды.

Макросомия плода — наиболее частое осложнение беременности при СД у матери.

Фетальная гипергликемия на ранних сроках, а также повышенная концентрация других активаторов секреции инсулина (лейцин и аргинин) стимулируют поджелудочную железу плода. Как результат возникает гиперинсулинемия плода, которая усиливает градиент концентрации глюкозы в крови матери и плода с последующим увеличением потока глюкозы к плоду («фетальная кража глюкозы»). Ранняя гиперинсулинемия плода считается ключевым фактором липогенеза, который способствует чрезмерному накоплению жировой ткани и увеличению массы плода.<sup>6</sup> Матери с сахарным диабетом имеют не только гипергликемию, но и повышенный уровень циркулирующих липидов и аминокислот. Поджелудочная железа и печень плода в ответ на это стимулируют секрецию инсулина и инсулиноподобных факторов роста, которые обеспечивают повышение гормонов роста у плода, что тоже в свою очередь приводит к формированию диабетической макросомии<sup>7</sup>

Так в исследованиях на базе Алтайского краевого клинического перинатального центра "ДАР" пациентки с ГСД, также имеющие ожирение, чаще рожали детей с массой тела более 90-го перцентиля для своего гестационного возраста<sup>8</sup>. А в исследованиях 2020 года на базе КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона», выявлено, что гипергликемия у матери

<sup>4</sup> (СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ), 2020)

<sup>5</sup> (СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ), 2020)

<sup>6</sup> (СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ), 2020)

<sup>7</sup> (Фетальное программирование – способ предупреждения заболеваний во взрослом возрасте, 2020)

<sup>8</sup> (ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОЖИРЕНИЕ: ВЛИЯНИЕ НА ПОТОМСТВО, 2021)

приводит к диабетической фетопатии/макросомии плода, которая на фоне ГСД встречается в 25–42% случаев против 8–14% случаев<sup>9</sup>

Преждевременные роды статистически значимо чаще отмечались при многоплодной беременности на фоне ГСД,<sup>10</sup> поскольку крупные размеры плода вызывают перерастяжение матки, что является одним из факторов инициации родовой деятельности<sup>11</sup>, также должны взять во внимание, что нарушение функционального состояния плода у женщин с некомпенсированным СД приводит к необходимости досрочного родоразрешения и так же повышает частоту ПР<sup>12</sup>

### Диабетическая фетопатия

Одно из наиболее ярких проявлений нарушения метаболической адаптации новорожденных — диабетическая фетопатия. Существует прямая связь между компенсацией СД у беременной женщины и возникновением диабетической фетопатии.<sup>13</sup>

Впервые симптомокомплекс, включающий большую массу тела при рождении, характерные черты внешнего облика, гипогликемию и другие патологические состояния периода новорожденности, был описан Kloos в 1951 г. как «диабетическая эмбриопатия», а в 1955 г. Worm описал его как «диабетическую фетопатию». С течением времени представление о диабетической фетопатии менялось. В первом издании национального руководства по неонатологии различают диабетическую фетопатию, для которой одним из ведущих признаков является внешний вид с характерными чертами, и диабетическую эмбриопатию, которая, кроме этого, предполагает наличие пороков развития.<sup>14</sup>

Патогенез ДФ изучен недостаточно, что затрудняет разработку эффективных мер ее профилактики, а также ее психоневрологических и соматических осложнений. Нам известно, что гипергликемия стимулирует у плода синтез инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) и инсулиноподобного фактора роста протеина 3 (IGFBP-3). Считается, что до 20 недели беременности плод не отвечает на гипергликемию, однако после достижения этого срока гестации у него происходит гиперплазия  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и компенсаторное повышение уровня инсулина. Следствием постоянной гиперинсулинемии плода является усиление синтеза белка и липогенеза, которые совместно с IGF1 и IGFBP-3 обуславливают развитие макросомии. С другой стороны, систематическая гипогликемия матери стимулирует выработку у плода глюкокортикоидов и глюкагона, поэтому при частом чередовании у беременной гипергликемии и гипогликемии у ребенка развивается гиперкортицизм.<sup>15</sup> Специальное внимание неонатологов также заслуживают иммунологические аспекты патогенеза ДФ. В этом отношении известно, что материнские антиинсулиновые антитела не только защищают инсулиновые рецепторы, восстанавливая

---

<sup>9</sup> (Особенности течения беременности и родоразрешение у пациенток с нарушениями углеводного обмена, 2020)

<sup>10</sup> (ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ И ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ GESTАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, 2021)

<sup>11</sup> (ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, 2020)

<sup>12</sup> (ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, 2020)

<sup>13</sup> (Проблемы перинатального поражения центральной нервной системы у детей, рождённых женщинами с сахарным диабетом, 2017)

<sup>14</sup> (Фенотип новорожденного с диабетической фетопатией, 2020)

<sup>15</sup> (ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ФЕТОПАТИЯ – ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ И НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ, 2020)

их функцию, но и связывают важнейший нейротрофин – фактор роста нервов, недостаток которого является дополнительным патогенетическим фактором, определяющим нарушение роста и дифференцировки клеток нервной системы, что клинически проявляется не столько в периоде новорожденности, сколько в более поздние сроки онтогенеза.<sup>16</sup>

Ведущим синдромом ДФ является макросомия, критерием которой является рождение ребенка с массой тела более 4000 г при доношенной беременности или > 90 перцентиля по таблицам внутриматочного роста плода. Макросомия встречается у 15-45 % детей, рожденных от матерей с СД, что в 3 раза выше, чем у детей, рожденных от женщин с нормальными показателями сахара во время беременности, поэтому систематическая гипергликемия матери считается прогностически наиболее неблагоприятным фактором развития этого осложнения.<sup>17</sup> Показатели перинатальной смертности новорожденных с массой тела  $\geq 4$  кг в 1,5–3 раза выше, чем при рождении детей с нормальными весовыми параметрами.<sup>18</sup>

Одним из проявлений метаболических нарушений у новорожденных при ГСД у матери является гипогликемия. Это обусловлено развитием внутриутробной гиперинсулинемии у плода вследствие гипергликемии матери. У таких детей снижены гликогенсинтетическая функция печени, глюконеогенез и секреция глюкагона.<sup>19</sup> В момент пересечения пуповины транспорт глюкозы от матери к плоду прекращается. Однако на снижение выработки эндогенного инсулина необходимо время, а так как глюконеогенез у новорожденного еще недостаточно развит, дисбаланс между концентрациями глюкозы и инсулина в крови плода ведет к его гипогликемии.<sup>20</sup> Так в исследованиях Сургутского государственного университета уровень глюкозы крови был проанализирован у новорожденных: у 44 – при сочетании у матери многоплодия и ГСД; у 47 – матери только с ГСД; у 61 – только при многоплодии у матери; у 31 – женщины контрольной группы 4 (рис. 1).

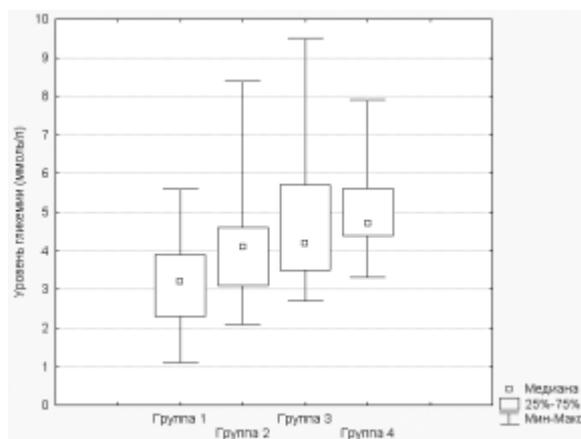


Рис. 1 Анализ уровня глюкозы у новорожденных в исследуемых группах (ммоль/л)

<sup>16</sup> (Проблемы перинатального поражения центральной нервной системы у детей, рождённых женщинами с сахарным диабетом, 2017)

<sup>17</sup> (ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ФЕТОПАТИЯ – ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ И НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ, 2020)

<sup>18</sup> (Фенотип новорожденного с диабетической фетопатией, 2020)

<sup>19</sup> (ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ И ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ GESTАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, 2021)

<sup>20</sup> (ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, 2020)

Анализ уровня глюкозы при рождении выявил статистически значимое снижение данного показателя у всех детей из группы 1 в раннем неонатальном периоде жизни, что объяснимо с позиций влияния фетальной гипергликемии и гиперинсулинемии на ребенка в период внутриутробного развития на фоне повышенного уровня глюкозы у их матери с сохранением повышенных параметров продукции инсулина при нормальном поступлении углеводов к нему с пищей в раннем неонатальном периоде. Осложнения периода новорожденности у детей женщин этой группы потребовали стационарного лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии и отделения патологии новорожденных в 54,54 % случаев (24 ребенка), что статистически значимо выше, чем в группе 2 женщин с одноплодной беременностью и ГСД – 27,66 % случаев (13 человек,  $\phi 1-2=2,145$ ;  $p < 0,05$ ) и в группе 3 женщин с многоплодной беременностью без ГСД – 29,00 % случаев (18 человек,  $\phi 1-3 = 1,879$ ;  $p < 0,05$ ),<sup>21</sup> аналогичный результат был получен в исследованиях на базе НИЛ детской эндокринологии «НМИЦ им. В.А. Алмазова», где детей с данным состоянием в группе ГСД было достоверно больше при сравнении с группой контроля (группа ГСД — 23%, группа контроля — 3,5%,  $p=0,000002$ )<sup>22</sup>

Логично, что выраженная гипогликемия и гипергликемия считаются прогностически неблагоприятными признаками, вызывающими необратимые повреждения, прежде всего центральной нервной системы<sup>23</sup>, а также сердечно-сосудистой системы<sup>24</sup>

Неоднократно было замечено, что диабетическая фетопатия, одним из критериев которой являются крупные размеры плода, сопряжена с повышением риска перинатальных потерь, значимый процент которых занимают интранатальные осложнения.

Доказано, что постпрандиальная гипергликемия матери во втором и третьем триместрах напрямую коррелирует с вероятностью развития ДФ – при значении гликемии 120 мг/дл и менее макросомия развивается приблизительно у 20 % плодов, тогда как при гипергликемии 160 мг/ дл частота макросомии достигает уже 35 % . Развитие макросомии плода обусловлено повышенным отложением у него жира в области грудной клетки и живота при отсутствии роста костей скелета. Формируемое при этом у плода увеличение межкромьяльного размера обуславливает в родах высокий риск таких грозных осложнений, как дистоция плечиков, паралич Эрба, травма плечевого сплетения. Риск дистоции плечиков при СД и ГСД у матери хорошо доказан – например, Австралийское исследование непереносимости углеводов у беременных (ACHOIS) показало, что макросомия является сильным независимым фактором риска развития дистоции плечиков, а увеличение гликемии на 1 ммоль при проведении перораль ного теста на толерантность к глюкозе натощак значительно увеличивало относительный риск развития этого осложнения<sup>25</sup>

---

<sup>21</sup> (ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ И ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ GESTАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, 2021)

<sup>22</sup> (Оценка физического развития и метаболического статуса детей раннего возраста, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом, 2021)

<sup>23</sup> (Проблемы перинатального поражения центральной нервной системы у детей, рождённых женщинами с сахарным диабетом, 2017)

<sup>24</sup> (ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ФЕТОПАТИЯ – ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ И НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ, 2020)

<sup>25</sup> (ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ФЕТОПАТИЯ – ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ И НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ, 2020)

## Неврологические нарушения

Поражения ЦНС у плода при сахарном диабете (СД) происходят за счет метаболически-гипоксических расстройств в результате дисфункции плаценты. Помимо этого, в патогенезе антенатального поражения нервной системы играет роль эндотелиальная дисфункция, обусловленная гипергликемией.<sup>26</sup>

Согласно теории глюкозотоксичности, хронически повышенный уровень глюкозы в плазме крови является ведущим фактором, инициирующим многообразные биохимические и структурные изменения в клетках и тканях, приводящие к нарушению функциональной активности структур сосудистой стенки, в первую очередь клеток эндотелия, что нарушает их взаимоотношения с клетками крови, извращает механизмы регуляции сосудистого тонуса. Стойкая гипергликемия при СД неизбежно приводит к дисфункции сосудистого эндотелия и запускает в действие каскад факторов, вызывающих прогрессирование сосудистой патологии. В свою очередь, хронически повышенный уровень гликемии у беременной не может не отразиться на функциональном состоянии сосудистого эндотелия, в том числе у плода и новорождённого. Поскольку эндотелиоциты являются потребителем глюкозы, независимым от активности инсулина, при гипергликемии резко возрастает и внутриклеточное содержание этого моносахарида, в связи с чем эндотелиоциты становятся преобладающими мишенями глюкозотоксичности. Впоследствии может развиваться функциональная несостоятельность этих клеток, часто приводящая к уменьшению эндотелийзависимого расслабления сосудов, а также к гиперплазии гладкомышечных клеток и ремоделированию сосудистой стенки<sup>27</sup>(рис 2.)

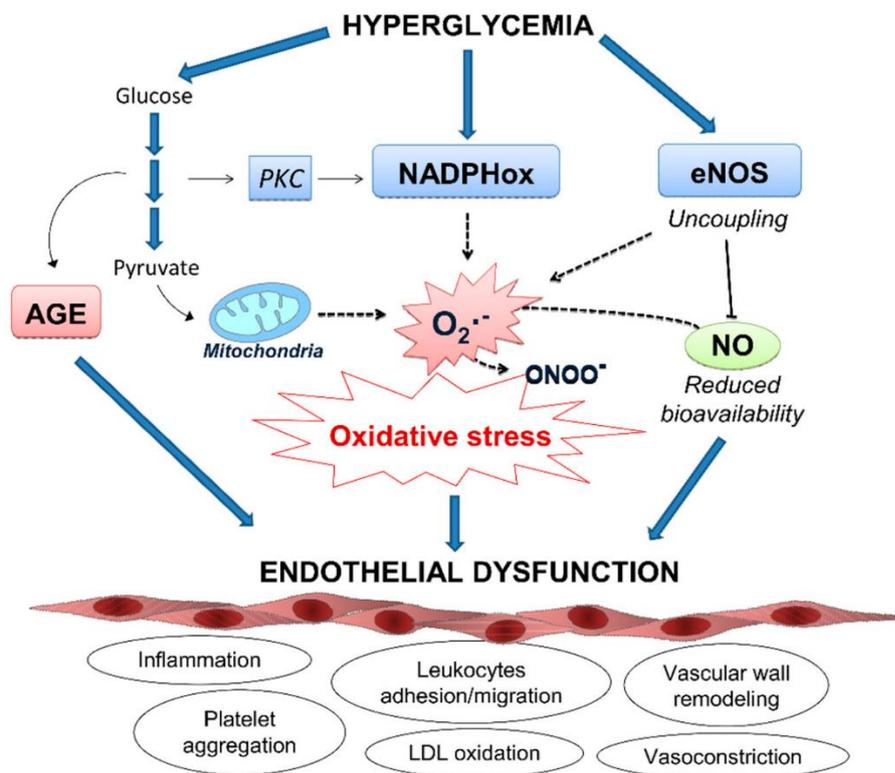


Рис.2. Влияние гипергликемии на эндотелий

<sup>26</sup> (ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОЖИРЕНИЕ: ВЛИЯНИЕ НА ПОТОМСТВО, 2021)

<sup>27</sup> (Проблемы перинатального поражения центральной нервной системы у детей, рождённых женщинами с сахарным диабетом, 2017)

Считается, что гипергликемия приводит к уменьшению образования оксида азота в эндотелиоцитах, возможно, путем активации в них протеинкиназы С. Наличие связи NO с нейромедиаторной функцией глутамата послужило основанием для изучения роли этого мессенджера в патогенезе нарушений мозгового кровообращения, в первую очередь ишемии мозга. Повышенная продукция NO во время ишемии нервной ткани, связанная с гиперактивацией NMDA-подтипа глутаматных рецепторов, может как негативно (за счет повышенного образования свободнорадикальных продуктов типа пероксинитрита), так и позитивно влиять на исход ишемии. Ряд авторов утверждает, что NO влияет на пластичность нейронов и модулирует нейромедиаторные системы. При изучении содержания NO в сыворотке крови у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС было выявлено, что с увеличением тяжести церебральной ишемии нарастает концентрация метаболитов NO, достигая своего максимума на фоне органического поражения ЦНС и сочетанных пороков развития. Установлено также, что у новорожденных, перенесших гипоксию в период внутриутробного развития и/или рождения, повышается продукция NO, что расценивается как следствие компенсаторно-приспособительной реакции.<sup>28</sup>

При различных формах СД выявляются аутоантитела к инсулину, которые ингибируют нейротрофин – фактор роста нервной ткани у плода. На фоне дисфункции плаценты, возникающей при сочетании ГСД и ожирения, провоцируется выработка плацентой провоспалительных цитокинов, которые внутриутробно активируют состояние системного воспалительного ответа, в том числе и на уровне нервной ткани плода. В раннем неонатальном периоде основным осложнением у новорожденного от матери с ГСД являются неврологические расстройства. Однако они не всегда проявляются в раннем неонатальном периоде, а как правило, гораздо позже в форме нарушений моторики, афазии, пониженной или повышенной активности, негармоничной задержки психомоторного развития, а также различных когнитивных проблем.<sup>29</sup>

Нейронспецифическая енолаза – фермент, отражающий функциональные и деструктивные изменения в мембранах клеток мозга. Этот фермент находится в цитоплазме нейронов. В результате воздействия повреждающего фактора происходит гибель нервных клеток, в результате чего НСЕ обнаруживается в биологических жидкостях. Определение активности НСЕ у новорожденных детей в первые часы жизни обладает высокой диагностической значимостью. В исследованиях показано, что при спонтанных родах в доношенном сроке беременности содержание НСЕ в сыворотке крови новорожденных от здоровых матерей несколько выше, чем при абдоминальном родоразрешении, что может объясняться влиянием гипоксии плода при маточных сокращениях в родах. В крови доношенных новорожденных, которым внутриутробно диагностирована асимметричная задержка плода, отмечается повышение нейронспецифических белков, что объясняется влиянием хронической гипоксии на ткань головного мозга. При антенатальном повреждении нервной ткани уровень НСЕ повышается в крови плода, а затем, как следствие, и в моче. При выделении мочи в амниотическую жидкость следует предположить возможность диагностики антенатального повреждения нервной системы у

---

<sup>28</sup> (Проблемы перинатального поражения центральной нервной системы у детей, рождённых женщинами с сахарным диабетом, 2017)

<sup>29</sup> (ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОЖИРЕНИЕ: ВЛИЯНИЕ НА ПОТОМСТВО, 2021)

плода путем установления активности этого фермента в околоплодных водах еще до начала родовой деятельности.<sup>30</sup>

Повышение уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) в крови новорожденного в первые часы после родов является следствием повреждения нейронов, обладает высокой диагностической значимостью.<sup>31</sup> Таким образом, в исследованиях было выяснено, что наибольшая активность НСЕ определяется в амниотической жидкости беременных с ГСД на фоне ожирения, а наименьшая – у беременных с нормальной массой тела и без нарушений углеводного обмена.<sup>32</sup>

Также, следует обратить внимание и на пороки развития ЦНС у детей, рожденных от матерей с ГСД, так среди аномалий ЦНС анэнцефалия и spina bifida выявляются в 13 и 20 раз чаще. Один из наиболее тяжелых ВПР плода, встречающихся при СД у матери, – это синдром каудальной регрессии, который состоит из спектра структурных дефектов каудальной области, включая неполное развитие крестца и копчика и в меньшей степени поясничных позвонков и бедренных костей. Встречается примерно в 200 раз чаще у младенцев от матерей с диабетом, т.е. является наиболее специфичной эмбриопатией<sup>33</sup>

При дальнейшем наблюдении за детьми, рожденными от матерей с нарушениями углеводного обмена на первом году жизни практически все дети наблюдаются у невролога по поводу перинатального поражения ЦНС гипоксического или гипоксическо-травматического генеза. Очевидна взаимосвязь данного факта с состоянием хронической гипоксии плода, развивающейся вследствие нарушенного фетоплацентарного кровообращения, а также высокой вероятности острой гипоксии и травматизации крупного плода во время родов. Определенную роль играет также перераспределение содержания железа и обеднение ткани мозга. В раннем возрасте под динамическим наблюдением невролога находятся не более 1/4 всех пациентов. При этом у 78,4% детей наблюдаются нарушения со стороны ЦНС – ведущим синдромом (16,4%) является отставание в невропсихическом развитии. В дошкольном возрасте отмечается незначительная тенденция к снижению (до 75%) числа детей с неврологическими нарушениями. Структура этих нарушений следующая: невротические реакции в виде тиков и гиперкинезов отмечаются у 1/4 пациентов, несколько реже – у 16,6% детей диагностируется синдром гиперактивности, отставание психомоторного и речевого развития сохраняется в 12,5% наблюдений<sup>34</sup>

#### Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Существенное влияние разные виды СД оказывает на развитие сердечно-сосудистой системы плода, приводя к увеличению частоты врожденных пороков сердца, гипертрофии миокарда, а также различного рода функциональным нарушениям. Важную роль оказывает время воздействия гипергликемии на формирующийся организм. На ранних стадиях эмбрионального развития существенно возрастает риск врожденных пороков сердца. Это обусловлено с одной стороны прямым повреждающим действием гипергликемии на кардиомиоциты плода, с другой – нарушением под действием гипергликемии экспрессии генов, контролирующих нормальное развитие сердечных ганглиев. При воздействии гипергликемии во 2-м и 3-м триместрах беременности на

<sup>30</sup> (ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОЖИРЕНИЕ: ВЛИЯНИЕ НА ПОТОМСТВО, 2021)

<sup>31</sup> (ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОЖИРЕНИЕ: ВЛИЯНИЕ НА ПОТОМСТВО, 2021)

<sup>32</sup> (ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОЖИРЕНИЕ: ВЛИЯНИЕ НА ПОТОМСТВО, 2021)

<sup>33</sup> (Современные представления о здоровье детей, рожденных матерями с сахарным диабетом, 2019)

<sup>34</sup> (Современные представления о здоровье детей, рожденных матерями с сахарным диабетом, 2019)

первый план выступает гиперинсулинизм плода . Инсулин действует как важный гормон роста, вызывая структурные и функциональные изменения, затрагивающие в первую очередь органы с наиболее активными метаболическими процессами, такие как печень и сердце плода. Следствием этого является развитие асимметричной гипертрофии сердца, особенно в области межжелудочковой перегородки (МЖП). Частота гипертрофии сердца у младенцев матерей с нарушением углеводного обмена варьирует в широких пределах – от 13 до 44%<sup>35</sup> (рис.3)

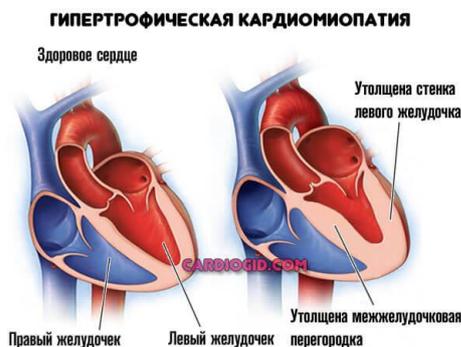


Рис.3 Анатомическая картина гипертрофической кардиомиопатии.

В результате анаболического действия инсулина антенатально развивается гипертрофия миокарда, особенно выраженная в области межжелудочковой перегородки, где повышена концентрация инсулиновых рецепторов. Незрелость легких повышает степень обструкции выносящего тракта левого желудочка, тем самым усугубляя снижение сердечного выброса и явления застойной сердечной недостаточности у новорожденного<sup>36</sup>

Сердечнососудистые мальформации встречаются у 3–9% детей, рожденных от матерей с диабетом. Чаще встречаются такие дефекты, как транспозиция магистральных артерий (рис 4), дефект межжелудочковой перегородки (рис.5), атрезия митрального и трикуспидального клапана (рис.6) , открытый артериальный проток<sup>37</sup>

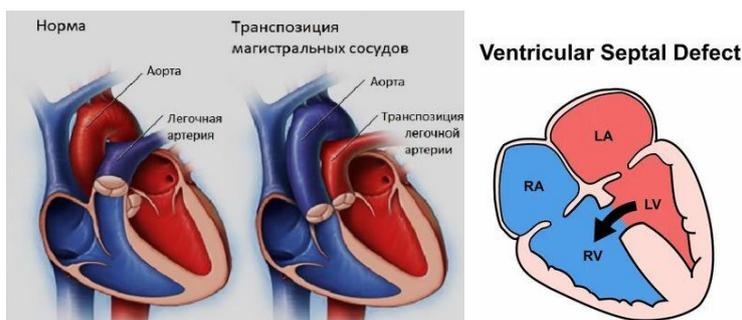


Рис. 4. Схема транспозиции сосудов    Рис. 5. Схема ДМЖП

<sup>35</sup> (ВЗАИМОСВЯЗИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, 2021)

<sup>36</sup> (ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, 2020)

<sup>37</sup> (Современные представления о здоровье детей, рожденных матерями с сахарным диабетом, 2019)

### Атрезия трехстворчатого клапана

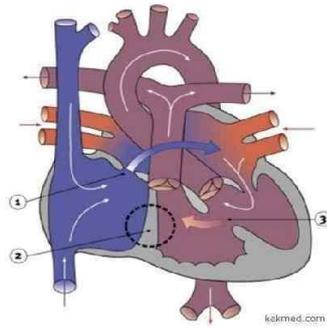


Рис. 6 Схема атрезии трехстворчатого клапана

### Нарушения со стороны органов дыхания

Риск развития респираторного дистресссиндрома (РДС) среди новорожденных от матерей с СД выше, чем в общей популяции, при тех же гестационных сроках. Нарушения углеводного обмена у беременной выступают независимым фактором, оказывающим внутриутробное воздействие на развитие дыхательной системы плода. Вследствие материнской гипергликемии развивается фетальная гипергликемия, которая вызывает гиперинсулинемию у плода. При неадекватном контроле углеводного обмена у матери легкие плода остаются морфофункционально незрелыми даже после 34 нед. гестации<sup>38</sup>

В экспериментальных моделях СД на крысах и кроликах показано, что у плодов на фоне гипергликемии в легких уменьшается количество альвеолоцитов II типа, снижается синтез фосфатидилхолина и экспрессия сурфактантных белков. Неадекватный гликемический контроль во время беременности ассоциирован также с низким уровнем фосфолипидов в амниотической жидкости и более поздним созреванием легких плода. Различия в сурфактантном составе легких плодов от матерей с СД и без него наиболее выражены при сроке гестации от 36 до 37 + 6 нед.<sup>39</sup>

Запоздалое созревание легких плода повышает риск развития РДС новорожденного при СД не только в случае поздних ПР, но и при доношенном сроке. Интересно, что применение инсулинотерапии при СД у матери повышает риск развития РДС новорожденного. Данная закономерность справедлива как для прегестационного, так и для гестационного СД. Однако негативное влияние оказывает не метод коррекции гликемии, а степень метаболических нарушений, которая ведет к необходимости назначения препаратов инсулина.<sup>40</sup>

Младенцы от матерей с диабетом имеют повышенный риск развития асфиксии вследствие макросомии и кардиомиопатии. Асфиксия напрямую коррелирует с гипергликемией в родах, недоношенностью и макросомией. РДС характерен для новорожденных с ДФ, встречается с частотой 13–40% у новорожденных от матерей с прегестационным СД и до 5% у новорожденных от матерей с ГСД.<sup>41</sup> В исследованиях Алтайского государственного

<sup>38</sup> (ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, 2020)

<sup>39</sup> (ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, 2020)

<sup>40</sup> (ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, 2020)

<sup>41</sup> (Современные представления о здоровье детей, рожденных матерями с сахарным диабетом, 2019)

медицинского университета у каждого 10-го новорожденного от матерей с ГСД развились дыхательные нарушения.<sup>42</sup>

### Нарушения со стороны органов мочевыводящей системы плода

Гипергликемия также влияет на и мочевыводящую систему плода за счет избыточного мочевыделения и формирования многоводия (рис 7).

Многоводие — одно из частых осложнений беременности при нарушении углеводного обмена у матери, которое встречается в 30–40 % случаев. Основное звено патогенеза занимает избыточное мочевыделение у плода вследствие гипергликемии.<sup>43</sup>

Что же касается влияния гипергликемии на почечную паренхиму, то у плодов от матерей с гестационным диабетом она была значительно толще, чем у плодов из контрольной группы (LR Chisq = 4,8, df = 1, p = 0,029), однако разница была пропорциональна большому размеру этих плодов. У плодов с гестационным диабетом не было обнаружено существенных различий в толщине почечной паренхимы по сравнению с контрольной группой, хотя они также были более крупными плодами. Рост паренхимы замедлялся с увеличением окружности живота в группе беременных с диабетом, что свидетельствует о неблагоприятном влиянии на нефрогенез, однако это не достигло статистической значимости.<sup>44</sup>



Рис. 7 Синтез амниотической жидкости

Так как многоводие, как и макросомия, вызывает перерастяжения матки, то оно выступает отягощающим акушерским фактором для родовых и послеродовых осложнений для матери и плода.

<sup>42</sup> (Оценка функционального состояния новорожденных детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом., 2022)

<sup>43</sup> (ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, 2020)

<sup>44</sup> (The effect of diabetes during pregnancy on fetal renal parenchymal growth, 2020)

### Нарушения со стороны системы крови

При ДФ нередко встречается тромбгеморрагический синдром, обусловленный полицитемией. Частота полицитемии точно не установлена, по разным данным она встречается у 2-33 % новорожденных с ДФ и чаще всего ассоциирована с неонатальной гипогликемией (ОР 97,1; 95%ДИ 38,9-241,5;  $P < 0,001$ ), многоплодной беременностью (ОР 10,05; 95%ДИ 1,82-55,42;  $P = 0,008$ ). Патогенез полицитемии связан с хронической фетальной гипергликемией и гиперинсулинемией, которые усиливают основной метаболизм плода и повышают потребление кислорода тканями, вследствие чего наступает гипоксическое состояние. Плод компенсирует повышенную потребность в кислороде увеличением синтеза эритроцитов за счет увеличения выработки эритропоэтина и ускорения эритропоэза.<sup>45</sup>

Полицитемия, а также ферментная незрелость печени у детей, рожденных от матерей с ГСД являются причиной затяжной желтухи у новорожденных в неонатальном периоде<sup>46</sup>, требующей, нередко, стационарной помощи.

### Перинатальные потери

Критерий компенсации углеводного обмена — один из наиболее важных факторов благополучного завершения беременности у женщин с различными типами сахарного диабета. Хорошо известно, что достижение эугликемического состояния у беременных с различными типами СД достоверно снижает частоту развития акушерских и перинатальных осложнений. При уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 6,5 % частота невынашивания беременности составляет 17,7 %, при уровне HbA1c 6,5–8,0 % — 33 %, а при значениях более 8 % доходит до 57–60 %.<sup>47</sup>

Беременные с ГСД находятся в группе повышенного риска развития неблагоприятных перинатальных исходов, связанных с макросомией и дистоцией плечиков плода. В исследовании T. Stacey и соавт. установлено, что в отсутствие скрининга у женщин, подверженных риску ГСД, риск позднего мертворождения на 44% выше, чем у беременных, не входящих в группу риска<sup>48</sup>

Аналогично женщины без установленного диагноза ГСД, но с повышенным уровнем гликемии натощак ( $\geq 5,1$  ммоль/л) имели в 4 раза больший риск позднего мертворождения по сравнению с беременными, у которых этот показатель находился в пределах нормы. Приведенные данные свидетельствуют о том, что вне зависимости от типа диабета недостаточный гликемический контроль представляет собой наиболее важный модифицируемый фактор риска перинатальной смерти<sup>49</sup>

Данные, которые подтверждали бы преимущества досрочного родоразрешения у таких пациенток, отсутствуют. M.G. Rosenstein и соавт. показали, что у женщин с ГСД на сроке 36 недель в случае выбора выжидательной тактики риск мертворождения ниже, чем при спонтанных и индуцированных родах (17,4 против 19,3 на 10 000; ОР = 0,89; 95%- ный

---

<sup>45</sup> (ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ФЕТОПАТИЯ – ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ И НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ, 2020)

<sup>46</sup> (ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ И ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ GESTАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ, 2021)

<sup>47</sup> (ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, 2020)

<sup>48</sup> (Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом, 2021)

<sup>49</sup> (Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом, 2021)

ДИ: 0,52–1,50), в то время как к 39 неделям при выборе выжидательной тактики риск мертворождения выше, чем при родах (15,2 против 8,7 на 10 000; ОР = 1,80; 95%-ный ДИ: 1,20–2,60). Родоразрешение на 39-й неделе может быть наилучшим выбором у пациенток с ГСД с целью снижения перинатальной смертности<sup>50</sup>

### Заключение

Гестационный сахарный диабет и его влияние на плод – многофакторное состояние, затрагивающее различные сферы жизни общества, начиная от непосредственно здоровья и жизни матери и плода и заканчивая экономическими расходами на стационарную помощь, которое к сожалению, на данном этапе развития медицины мы на 100% профилактировать не можем, а значит тщательная прегравидарная подготовка, нормализация ИМТ, настроенность врачей акушеров-гинекологов и эндокринологов в плане ранней диагностики и компенсации нарушений углеводного обмена, а так же консолидированная политика в области сроков и способов родоразрешения являются теми факторами, которые позволят снизить риски перинатальных потерь у женщин с различными типами СД и позволят минимизировать развитие серьезных осложнений у матери и новорожденного.

---

<sup>50</sup> (Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом, 2021)

## Список литературы:

1. Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С., Михеев Р.К., Андреева Е.Н. Сравнительный анализ морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса при сахарном диабете (обзор литературы)// Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 85–92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12399>
2. Белоцерковцева Л.Д., Мордовина И.И., Ерченко Е.Н., Кудринских И.А. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ И ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ GESTАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ // Вестник СурГУ. Медицина. 2021. №1 (47). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-mnogoplodnoy-i-odnoplodnoy-beremennosti-pri-gestatsionnom-saharnom-diabete>
3. Бабиянц А.Я., Афонин А.А. Проблемы перинатального поражения центральной нервной системы у детей, рождённых женщинами с сахарным диабетом // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2017. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-perinatalnogo-porazheniya-tsentralnoy-nervnoy-sistemy-u-detey-rozhdyonnyh-zhenschinami-s-saharnym-diabetom>
4. Петров Ю.А., Купина А.Д. Фетальное программирование – способ предупреждения заболеваний во взрослом возрасте. Медицинский совет. 2020;(13):50–56. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-50-56.
5. Рожкова О.В., Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Кореновский Ю.В., Яворская С.Д. Гестационный сахарный диабет и ожирение: влияние на потомство. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2021;15(3):258–269. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.197>.
6. Шапошникова Е.В., Базина М.И., Менцик М.М. и др. Особенности течения беременности и родоразрешение у пациенток с нарушениями углеводного обмена. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):163–168. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-163-168.
7. Капустин Р.В., Алексеенкова Е.Н., Аржанова О.Н., и др. Преждевременные роды у женщин с сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 1. – С. 17–26. <https://doi.org/10.17816/JOWD69117-26>
8. Мирошник Е.В., Рюмина И.И., Орбу А.М., Нароган М.В., Алексеев А.А. Фенотип новорожденного с диабетической фетопатией // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020 Т. 8, № 4. С. 28–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-4-28-32>
9. Мищенко О. И., Крюков П. М., Мозес К. Б., Мозес В. Г., Елгина С. И., Рудаева Е. В., Черных Н. С. Диабетическая фетопатия – патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы // МиД. 2020. №1 (80). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diabeticheskaya-fetopatiya-patogenez-prognozirovanie-perinatalnye-i-neonatalnye-ishody>
10. Логинова Е.В., Аракелян Г.А., Савенкова И.В., Гагаев Д.Ч., Оразмурадов А.А., Гагаев Ч.Г. Современные представления о здоровье детей, рожденных матерями с сахарным диабетом // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. Приложение. С. 56–62. doi: 10.24411/2303-9698-2019-13907
11. Капустин Р.В., Коптеева Е.В., Алексеенкова Е.Н., Цыбук Е.М., Аржанова О.Н. Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 46–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-46-52
12. Дейнега (Масель) А.С., Лискина А.С., Валиева С.А., Никитина И.Л. Оценка физического развития и метаболического статуса детей раннего возраста, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 325–333. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12463>
13. Прилуцкая Вероника Анатольевна, Сукало Александр Васильевич, Иванова Елена Владимировна, Деркач Татьяна Александровна ВЗАИМОСВЯЗИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ

ДИАБЕТОМ // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyazi-ehokardiograficheskikh-parametrov-i-markerov-metabolicheskogo-statusa-u-detey-ot-materey-s-saharnym-diabetom>.

14. Каверзина М.С. (2022). Оценка функционального состояния новорожденных детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом. *Scientist*, 20 (2), 26-30.
15. Sonja Brennan , Yogavijayan Kandasamy, Donna M Rudd , Michal E Schneider , Rhondda E Jones , David L Watson - The effect of diabetes during pregnancy on fetal renal parenchymal growth// *Journal of Nephrol* 2020 Oct;33(5):1079-1089. doi: 10.1007/s40620-020-00815-z. Epub 2020 Sep 5.