

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОХРАНЫ
МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Кутявина

Татьяна Анатольевна

**Клинико-метаболические особенности детей первого года жизни,
родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа**

14.01.08. – педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Светлана Юрьевна Захарова

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

Елена Геннадьевна Дерябина

Екатеринбург – 2018

Содержание

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	10
Современные представления о влиянии сахарного диабета 1 типа у матери на формирование здоровья новорожденных и детей младенческого возраста	10
1.1 Особенности клинико-метаболической адаптации новорожденных, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа на фоне современных методов их лечения.....	17
1.2 Особенности состояния здоровья и метаболических показателей у детей от матерей с СД 1 типа в 1 год жизни у детей.....	29
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	34
Глава 3. Результаты исследования. Клинико-анамнестическая характеристика и результаты лабораторно-инструментального обследования детей в периоде новорожденности, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа.....	44
3.1 Основные демографические характеристики и особенности течения беременности и родов у женщин с сахарным диабетом 1 типа на фоне современных методов их лечения.....	44
3.2 Клинические особенности течения раннего неонатального периода у детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа.....	51
3.3 Результаты лабораторно-инструментального обследования детей в периоде новорожденности, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа.....	64
Глава 4. Оценка состояния здоровья детей на протяжении первого года жизни, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа.....	72

4.1	Динамика физического, нервно-психического развития, заболеваемости детей от женщин с сахарным диабетом 1 типа на протяжении первого года жизни.....	72
4.2	Результаты клинико-лабораторного обследования детей первого года жизни от женщин с сахарным диабетом 1 типа.....	81
4.3	Прогнозирование формирования паратрофии на первом году жизни у детей, родившихся у женщин с СД 1 типа.....	89
	Заключение.....	94
	Выводы.....	106
	Практические рекомендации.....	108
	Список сокращений.....	109
	Список литературы.....	111

Введение

Актуальность проблемы

Согласно данным Международной Федерации Диабета, число больных с сахарным диабетом (СД), постоянно растет. В 2013 году эта цифра превысила 382 млн. человек. Прогнозируют, что к 2032 году она увеличится до 592 млн. В 2013 году более 21 млн. новорожденных появились на свет от женщин с сахарным диабетом. На сегодняшний день перинатальные осложнения при СД все еще превышают популяционный уровень. Врачи различных специальностей постоянно сталкиваются с проблемами, возникающими у пациентов с СД 1 типа. Это заболевание является одной из наиболее тяжелых форм СД. Причиной СД 1 типа является иммунноопосредованное или идиопатическое разрушение β -клеток поджелудочной железы, приводящее к абсолютному дефициту инсулина, нарушению углеводного, а затем и других видов обмена. Благодаря открытию инсулина, матери с инсулинзависимым сахарным диабетом больше не умирают. Сент-Винсентская декларация, опубликованная Всемирной организацией здравоохранения и Международной диабетологической федерацией еще в 1989 году, провозгласила необходимость достижения исходов беременности у пациенток с СД, как у здоровых женщин. Тем не менее, влияние материнского диабета на плод все еще существует как клиническая проблема [14, 40, 46, 56, 91].

О необходимости строгого контроля уровня глюкозы в крови беременной для рождения здорового ребенка знали с 20-х годов XX века. Однако степень риска зависит от возраста, начала и продолжительности сахарного диабета, наличия атеросклеротических сосудистых заболеваний, почечных осложнений. Дети от матерей с инсулинзависимым сахарным диабетом находятся в опасности не только на протяжении всей беременности, но и после родов: последствия материнских обменных нарушений, возможно, влияют на рост и развитие детей.

Известно, что такие особенности как макросомия, гипогликемия, нарушения дыхательной, нервной систем, и некоторые другие патологические состояния у новорожденных связаны с изменениями в организме матери. В результате наблюдения за периодом адаптации у таких детей, неонатологи сталкиваются с многочисленными проблемами, возникшими еще во внутриутробном периоде. В связи с чем, врачи-педиатры вынуждены искать методы коррекции патологических состояний у новорожденных, детей младенческого и раннего возраста, родившихся у женщин с СД 1 типа.

Основным осложнением для ребенка, родившегося у женщины с сахарным диабетом 1 типа, является диабетическая фетопатия. Этот симптомокомплекс в периоде новорожденности изучен достаточно. Тактика оказания помощи новорожденным с диабетической фетопатией разработана.

Данные о дальнейшем развитии детей с диабетической фетопатией неоднозначны. Так, по данным Коваленко Т.В. и соавт. (2008г) [18], у детей с диабетической фетопатией, не имеющих врожденных пороков развития, к 2-3 месяцам жизни происходит полное обратное развитие признаков фетопатии. Вероятность заболевания сахарным диабетом не высока. Отмечается склонность детей к ожирению. По данным некоторых авторов, у детей с диабетической фетопатией существует риск органического поражения ЦНС в связи с перенесенной гипогликемией. По данным других авторов [1], у детей с диабетической фетопатией наблюдается высокая частота перинатального поражения ЦНС и дальнейшие нарушения врожденного и адаптивного иммунитета.

Особенности метаболизма у детей первого года жизни, родившихся с признаками диабетической фетопатии, изучены недостаточно. Нормативных документов, определяющих порядок наблюдения за детьми с диабетической фетопатией в амбулаторно-поликлинических условиях не существует, что определяет актуальность данного исследования.

Цель работы

Определить клинические и метаболические особенности детей первого года жизни, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа для выработки персонализированной тактики диспансерного наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях.

Задачи

1. Выявить ассоциации между клиническими и социальными характеристиками матерей наблюдаемых детей на фоне современных методов лечения сахарного диабета 1 типа.

2. Изучить клинические особенности и результаты лабораторно-инструментального обследования детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа в периоде новорожденности.

3. Оценить состояние здоровья и клинико-метаболические особенности детей на первом году жизни.

4. Определить информативные диагностические признаки, позволяющие прогнозировать риск формирования паратрофии у детей первого года жизни и разработать алгоритм наблюдения таких детей в амбулаторно-поликлинических условиях.

Научная новизна

Проведено клинико-лабораторное обследование детей, родившихся у женщин с СД 1 типа, в периоде новорожденности и на первом году жизни. Показано, что частота формирования и степень тяжести ДФ зависит от степени компенсации углеводного обмена на момент зачатия, течения беременности, наличия сочетанной аутоиммунной патологии и способа введения инсулина у матери.

Впервые изучена динамика показателей липидного спектра крови в периоде новорожденности у детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа, в зависимости от тяжести ДФ при рождении. Установлено, что у новорожденных с признаками ДФ наблюдается дисбаланс липидного спектра в

виде повышенного содержания триглицеридов и липопротеинов низкой плотности.

Установлено, что на протяжении первого года жизни у детей с ДФ при рождении сохраняется дисбаланс липидного спектра крови в виде гиперхолестеринемии, повышенного содержания триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, что позволяет отнести данный контингент детей к группе риска по раннему развитию ожирения и метаболического синдрома.

Показано, что у детей с ДФ при рождении наблюдается более высокий уровень гликемии, чем у детей группы сравнения, на протяжении первого года жизни.

Практическая значимость

Практическому здравоохранению предложен алгоритм наблюдения за детьми от женщин с СД 1 типа, которые родились с признаками диабетической фетопатии, включающий правило прогноза риска формирования паратрофии на первом году жизни.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота формирования и степени тяжести ДФ у детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа, зависит от длительности заболевания сахарным диабетом, степени компенсации углеводного обмена на момент зачатия, наличия аутоиммунной патологии у матери и способа введения инсулина.

2. У новорожденных с признаками ДФ наблюдается дисбаланс липидного спектра крови в виде повышенного содержания триглицеридов и липопротеинов низкой плотности.

3. На протяжении первого года жизни у детей с проявлениями ДФ отмечается более высокий уровень гликемии, чем у детей от здоровых женщин, сохраняется дисбаланс липидного спектра крови в виде гиперхолестеринемии, повышенного содержания триглицеридов и липопротеинов низкой плотности.

4. Способ доклинического прогнозирования риска формирования паратрофии основан на анализе анамнестических и клинических характеристик матери, определения массы тела и уровня гликемии в возрасте трех месяцев жизни у ребенка.

Внедрение результатов исследований

Результаты проведенных исследований внедрены в работу отделения патологии новорожденных и отделения раннего возраста ФГБУ «Уральский НИИ Охраны материнства и младенчества», используется при чтении лекций и проведения практических занятий с клиническими ординаторами и циклах повышения квалификации врачей.

Подготовлено пособие для врачей «Тактика наблюдения за детьми первого года жизни, родившихся у женщин с СД 1 типа».

Получена приоритетная справка на патент №2017118435 «Способ прогнозирования риска паратрофии у детей, родившихся от матерей с СД 1 типа, к первому году жизни».

Личный вклад автора в выполнение диссертации

Автор лично осуществлял курацию детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа в периоде новорожденности на базе отделения патологии новорожденных, в течение первого года жизни – на базе отделения детей раннего возраста, интерпретацию результатов исследования и статистическую обработку материалов.

Апробация работы

Основные положения работы доложены следующих российских и международных конференциях и конгрессах: научно-практическая конференция «Инновационные технологии в охране здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, 2012 г), II научно-практическая конференция эндокринологов Уральского Федерального Округа (Екатеринбург, 2012), научно-практическая конференция с международным участием «Нерешенные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», посвященная 100-летию со дня рождения Малышевой Р.А. (Екатеринбург, октябрь 2014), 8-ая

Международная конференция «Современные технологии и лечение диабета» (Франция, Париж, 2015), II Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России» Уральские чтения (Екатеринбург, апрель 2015), Международный конгресс «Репродуктивное здоровье семьи – гарантия безопасности государства», IV Международный конгресс акушеров-гинекологов УФО, посвященный 70-летию Победы в Великой Отечественной войне (Екатеринбург, октябрь 2015), VII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» (Москва, 2015), II место в конкурсе молодых ученых в рамках VIII конференции с международным участием «Перинатальная медицина: новые технологии и междисциплинарные подходы» (Екатеринбург, 2016), II Малышевские чтения, посвященные 100-летию присвоения статуса «Повивально-гинекологический институт» (Екатеринбург, 2016), III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2017), научно-практическая конференция «Перинатальная медицина – от истоков к современности» (Екатеринбург, 2017).

По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 1 в иностранных изданиях и 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницы машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов исследования, глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, рекомендаций и выводов, а также практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, использованной в работе. Работа проиллюстрирована 40 таблицами, 3 рисунками, 2 клиническими примерами.

Глава 1.

Современные представления о влиянии сахарного диабета 1 типа у матери на формирование здоровья новорожденных и детей младенческого возраста

В современном мире повышение уровня глюкозы в крови, или гипергликемия, встречается во время беременности все чаще. Распространенность сахарного диабета (СД) 1 типа при беременности с 1996 по 2010 год удвоилась [46]. Более 20 миллионов детей родились от женщин с гипергликемией в 2014 году, из них 14,9% от матерей с сахарным диабетом, существовавшим до беременности [60].

Сахарный диабет – группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при сахарном диабете сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов (ВОЗ, 1999 г.) [100].

Причина СД 1 типа - деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности [8]. Благодаря открытию инсулина в 1922 году матери с инсулинзависимым сахарным диабетом больше не обречены. В 1924 году благополучные исходы беременности у пациенток с сахарным диабетом составляли 54%, в 1974 году - более 90% [63].

Для благоприятного исхода беременности уровень глюкозы крови у женщин с СД 1 типа до наступления и в течение всей беременности должен быть таким же, как у здоровых беременных [1, 7, 9, 30, 38, 49, 72]. При этом важно ещё до наступления беременности достичь нормализации не только углеводного, но и липидного обмена [13]. Инсулинотерапия позволяет женщинам с сахарным диабетом забеременеть и выжить, но для достижения

лучших долгосрочных результатов встает вопрос о внутриутробной метаболической инженерии [48].

Для достижения целевой гликемии при беременности обычно применяют интенсифицированную инсулинотерапию в режиме множественных подкожных инъекций инсулинов продленного и короткого действия [30, 38, 49, 92]. При этом число инъекций может достигать 8-12 раз в сутки. Однако особенности действия даже современных препаратов инсулина не всегда позволяют поддерживать рекомендованный для беременных уровень вариабельности гликемии в течение всех суток. Макросомия у детей от матерей с СД 1 типа встречается даже при нормальном уровне гликированного гемоглобина на протяжении всей беременности [40]. В настоящее время именно вариабельность гликемии, особенно после приема пищи, считается основной причиной развития макросомии плода и связанных с ней осложнений [10, 55, 62]. Кроме того, найдена ассоциация между вариабельностью гликемии и окислительным стрессом у пациентов с СД 1 типа [34]. Препараты генно-инженерного человеческого инсулина не воспроизводят физиологическую секрецию инсулина. Относительно медленная скорость их всасывания приводит к гипергликемии после еды и к постабсорбционной гипогликемии, особенно ночью [100]. Кроме того, в месте инъекции образуется подкожное депо инсулина, что, в свою очередь, снижает прогнозируемость времени его действия и тоже повышает риск развития гипогликемии. Большое количество инъекций инсулина с различной продолжительностью действия рано или поздно приводит к наслоению их пиков действия, усиливает вариабельность гликемии и повышает риск развития неожиданных гипогликемий в разное время суток [10]. Аналоги инсулина ультракороткого действия имеют более физиологические профили действия [38, 70, 93], но тоже не могут точно повторить те, которые наблюдаются у беременных без диабета [98]. Достижение целевых значений гликемии может приводить к учащению развития гипогликемий, опасных не только для матери, но и для ребенка [40].

Поэтому сегодня актуален вопрос о других способах введения инсулина у беременных.

Альтернативой режима множественных подкожных инъекций инсулина является помповая инсулиноterapia [29]. Все известные преимущества этого способа введения инсулина особенно важны при беременности. Этот метод предотвращает создание депо инсулина в подкожной жировой клетчатке, позволяет вводить препарат в гибком режиме и быстро реагировать на постоянно меняющуюся во время беременности инсулинопотребность, снижает до минимума риск гипогликемий, позволяют полностью ликвидировать «феномен утренней зари», снижает резкие колебания гликемии после еды. Таким образом, помповая инсулиноterapia в значительной степени позволяет преодолеть недостатки режима множественных подкожных инъекций инсулина в период беременности [10, 15, 26, 42].

Одним из наиболее перспективных направлений современной диабетологии считается интегрированная система инсулиновой помпы и непрерывного мониторинга глюкозы, что позволяют беременной с СД 1 типа не только видеть изменения гликемии в режиме реального времени, но и оперативно изменять терапию, достигая хорошего контроля диабета с низкой вариабельностью гликемии [55, 66, 69, 95].

Благодаря достижениям современной медицины среди новорожденных детей от матерей, больных СД 1 типа, уменьшилось число недоношенных, снизилась частота врожденных пороков развития, тяжелой степени диабетической фетопатии (ДФ), кардиомиопатии, гипогликемии и внутриутробных инфекций, имеется тенденция к уменьшению частоты синдрома дыхательных расстройств [15, 46]. По данным Feig D.S. с сотрудниками, с 1996 по 2010 год частота врожденных аномалий снизилась на 23%, в то время как частота перинатальной смертности существенно не изменилась [45]. Влияние материнского диабета на плод все еще существуют, как клиническая проблема [14, 39, 56]. Несмотря на то, что количество беременных женщин с СД 1 типа может быть относительно небольшим – так в

Свердловской области ежегодно около 0,1% [21] - у них выявляется непропорционально большое количество осложнений во время беременности. Беременность у пациенток с СД 1 типа относится к группе самого высокого риска по развитию осложнений, как для матери, так и ребенка. У женщин с СД 1 типа наблюдается высокая частота самопроизвольных преждевременных родов и, как следствие, недоношенных детей. Кроме того, преждевременное родоразрешение у беременных с СД 1 типа зачастую является вынужденной мерой, когда необходимо предотвратить внутриутробную гибель плода [7, 46, 56]. Сегодня даже в специализированных центрах частота неблагоприятных исходов беременности у пациенток с СД 1 типа в 2 - 5 раз выше, чем в общей популяции [23, 38, 46, 56]. Более 75% случаев перинатальной смерти приписывают врожденным аномалиям или осложнениям недоношенности [56]. Частота ДФ, как объективного критерия неблагоприятного влияния на плод заболевания матери остаётся высокой.

Дети матерей с СД 1 типа остаются в опасности из-за множества физиологических, метаболических и врожденных осложнений: преждевременные роды, макросомия, асфиксия, респираторный дистресс синдром, гипогликемия, гипокальциемия, гипербилирубинемия, полицитемия и гиперкоагуляция, гипертрофическая кардиомиопатия и повышенная частота врожденных пороков развития, особенно центральной нервной системы [7, 13, 54, 56]. Наличие у матери осложнений, связанных с СД, особенно таких, как ретинопатия и почечная недостаточность, может повлиять на течение и исход беременности [3, 13, 40, 46]. Формирование макросомии, наличие гормонального и метаболического дисбаланса в перинатальном периоде играет существенную роль в «программировании» ожирения и развитии метаболического синдрома у детей и подростков [11, 22, 56]. Фетально-неонатальные осложнения непосредственно связаны с недостаточным гликемическим контролем у женщины, страдающей СД 1 типа, во время беременности (таблица 1).

Таблица 1 - Патологические состояния и клинические проблемы у детей от матерей с СД 1 типа [54]

Клинические проблемы	<ul style="list-style-type: none"> ● преждевременные роды ● макросомия ● родовая травма
Врожденные пороки развития	<ul style="list-style-type: none"> ● синдром каудальной регрессии; дефекты нервной трубки; гидронефроз; ренальная агенезия; поликистоз почек; микропенис; интестинальная атрезия; транспозиция магистральных сосудов; атрезия трикуспидального клапана; гиперплазия межжелудочковой перегородки
Респираторные нарушения	<ul style="list-style-type: none"> ● респираторный дистресс синдром ● транзиторно-эстазическое новорожденных ● персистирующая легочная гипертензия новорожденных
Сердечно-сосудистые нарушения	<ul style="list-style-type: none"> ● «двойное отхождение» магистральных сосудов от правого желудочка ● гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и гипертрофия межжелудочковой перегородки ● сердечная недостаточность
Гематологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> ● полицитемия и повышенная вязкость крови ● гиперкоагуляция / тромбофилия ● тромбоз почечной вены и других глубоких вен, артериальный сосудистый тромбоз; тромбозы мелких артерий и микротромбоз ● гипербилирубинемия
Метаболические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> ● гипокалиемия ● гипомагниемия ● гипогликемия ● предрасположенность к ожирению, инсулинорезистентности и СД 2 типа
Неврологические	<ul style="list-style-type: none"> ● дефекты нервной трубки: анэнцефалия, расщепление позвоночника, синдром каудальной регрессии ● повреждения нервов, связанные с родовой травмой
Желудочно-кишечные	<ul style="list-style-type: none"> ● синдром малой левой толстой кишки
Почечные	<ul style="list-style-type: none"> ● тромбоз почечной вены с гематурией

Отсутствие компенсации углеводного обмена у женщины с СД 1 в период зачатия и в течение первого триместра повышает риск развития эмбриопатии, способствует спонтанным абортam и формированию врожденных пороков развития [43, 56, 79]. Высокая концентрация глюкозы является токсичной для культуры активно растущих клеток [47]. Исследования на животных моделях показали, что материнская гипергликемия замедляет рост эмбриона и является тератогенным фактором [45]. Механизмы, лежащие в основе эффектов материнской гипергликемии на развивающийся плод, могут быть связаны с окислительным стрессом, изменением клеточного метаболизма липидов, в частности, простагландина E₂, гипоксией, апоптозом клеток и эпигенетическими изменениями [39, 58]. Несмотря на многочисленные исследования этого вопроса, понимание молекулярных основ диабетических механизмов эмбриопатии еще не завершено.

У детей от матерей с СД 1 типа встречаются все виды пороков развития, но некоторые из них, такие как синдром каудальной регрессии, являются весьма специфичными для диабета [72]. Скрининг в большинстве случаев проводится внутриутробно с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) и подавляющее большинство пороков развития не должно быть "сюрпризом" в момент рождения. Тем не менее, некоторые пороки развития не могут быть обнаружены на дородовом УЗИ, например, такие как небольшой дефект межжелудочковой перегородки [21, 56].

Во втором триместре во время позднего эмбриогенеза некомпенсированный углеводный обмен у матери является предиктором развития гестационной гипертензии [7, 30], преждевременных родов и незначительных врожденных аномалий [84]. До 16-20 недель внутриутробного развития поджелудочная железа плода выделяет инсулин в ответ на поступление аминокислот, но не глюкозы. Таким образом, в начале беременности гипергликемия матери не сопровождается гиперинсулинизмом плода [33].

После 20 недели беременности материнская гипергликемия приводит к гипергликемии и гиперинсулинемии у плода, что способствует макросомии [40, 72]. Будучи митогеном, инсулин важен для плода, как стимулятор роста. Профессор J.Pedersen сформулировал гипотезу «гипергликемии (матери)– гиперинсулинизма (плода)»: гипергликемия матери ведет к гипергликемии у плода, поэтому в его поджелудочной железе стимулируется гипертрофия островковых клеток с гиперсекрецией инсулина [82]. Материнская гипергликемия выше 7,0 ммоль/л, даже в виде эпизодического повышения гликемии после еды, является предиктором макросомии, родовой травмы плода, дистонии плечиков, материнской травмы, высокой частоты кесарева сечения и неонатальных осложнений: гипогликемии, респираторного дистресс-синдрома, асимметричной гипертрофии сердечной перегородки, гипоксии плода, полицитемии или тромбоцитопении новорожденных [30, 56, 72, 85, 94, 101]. Гипергликемия у матери в родах усугубляет риск неонатальной гипогликемии и низкой оценки по шкале Апгар [72]. Гипергликемия и гиперинсулинизм плода способствует повышенному отложению гликогена в печени, почках, скелетных мышцах и сердце, приводя к органомегалии плода [54, 56]. Усилению липогенеза у плода могут способствовать кетоновые тела, свободные жирные кислоты, гормон роста, соматомедины, плацентарный лактоген [13, 56].

Тяжелое и нестабильное течение СД 1 типа у женщины в конце беременности повышает риск аномалий роста, асфиксии и гибели плода. Плохо контролируемый сахарный у матери диабет может привести к дефициту кислорода у плода и увеличению потребления кислорода фетоплацентарным комплексом [72]. Повышенное сродство к кислороду материнского гликилизированного гемоглобина может быть одной из причин снижения передачи кислорода от матери к плоду. Поступление кислорода к плоду может быть снижено вследствие недостаточности плацентарного кровотока, возможно, усугубленного тяжелыми сосудистыми осложнениями сахарного диабета у женщины. В присутствии избыточного количества глюкозы

увеличивается плацентарный метаболизм и растет потребность в кислороде, вызывая дефицит кислорода у плода [72]. Хроническая гипоксия плода может привести к широкому спектру клинических последствий от "внезапной" внутриутробной гибели до умеренных неонатальных нарушений. Хроническая гипоксия плода также приводит к увеличению производства эритропоэтина и повышает частоту полицитемии. Сдвиг плюрипотентных стволовых клеток в сторону эритропоэза у плода может способствовать снижению тромбоцитов обратно пропорционально увеличению количества циркулирующих эритроцитов [72]. Увеличение массы эритроцитов в крови плода может играть важную роль в развитии гипербилирубинемии новорожденных [72].

Внутриутробная задержка роста плода может быть связана со значительными сосудистыми осложнениями СД 1 типа у матери, в результате которых нарушается доставка питательных веществ и кислорода к плоду [13]. Диабетическая нейропатия у матери с СД 1 типа может повлиять на любую развивающуюся систему органов плода [13].

1.1. Особенности клинико-метаболической адаптации новорожденных, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа на фоне современных методов их лечения

Диабетическая фетопатия (ДФ) – это клинико-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся у детей от матерей с сахарным диабетом и не сопровождающийся пороками развития [6]. В основе ДФ лежит нарушение гормональных взаимоотношений в системе «мать-плацента-плод» и дезорганизация гормонального статуса плода в сочетании с хронической внутриутробной гипоксией [6]. Частота ДФ зависит от типа и степени компенсации СД во время беременности, поэтому показатель, по данным различных авторов, колеблется от 8 до 50 % [6, 13]. ДФ включает в себя сочетание макросомии с диспропорцией телосложения в отличие от конституциональной макросомии, не связанной с сахарным диабетом, замедленным развитием функциональных систем и расстройством гомеостаза [13].

Макросомия - вес новорожденного более 4000 г при доношенной беременности или более 90 перцентиля для данного гестационного возраста при недоношенной беременности [6]. Макросомия обусловлена, главным образом, отложением жира в подкожной клетчатке в области грудной клетки и живота. По внешнему виду дети с ДФ напоминают больных с синдромом Кушинга (действительно, у них во внутриутробном периоде был гиперкортицизм): при длинном ожиревшем туловище конечности кажутся короткими и тонкими, а на фоне широкой грудной клетки голова — маленькой; лицо — лунообразное с выступающими полными щеками; кожные покровы ярко-красного или багрового оттенка, периферический (кистей и стоп) и периоральный цианоз, обильный волосяной покров на голове, а также темный пушок на плечах, ушных раковинах, иногда на спине, нередко имеются отеки на спине, реже на конечностях. При наличии ДФ, у ребёнка наблюдается гормональный дисбаланс: повышена продукция инсулина, уменьшена секреция глюкагона, снижен уровень соматотропного гормона, высоко содержание в крови глюкокортикоидных гормонов [13].

Степень выраженности макросомии может быть различной. Различают варианты гипер- и гипопластической ДФ. У детей от женщин, имеющих выраженные диабетические микрососудистые осложнения, и нарушение маточно-плацентарного кровообращения в связи с присоединившимся поздним токсикозом, макросомия нередко отсутствует [6, 13]. Масса тела ребёнка может соответствовать его гестационному возрасту или даже быть меньше положенной к данному сроку [72]. Однако остальные внешние признаки ДФ такие как, пастозность мягких тканей, характерный кушингоидный тип, диспропорция телосложения, как правило, сохраняются. Кроме того, у таких детей отмечается задержка функционального развития центральной нервной системы (ЦНС), кардиомиопатия, часто наблюдаются гипогликемия, гипербилирубинемия, гипокальциемия [8, 13]. Была описана связь между уровнем гликированного гемоглобина у матери до зачатия и малым весом новорожденного [50]. Предполагают, что гипергликемия в ранние сроки

беременности нарушает формирование и развитие плаценты, что в дальнейшем приводит к задержке роста плода и повышает риск преждевременных родов. Тяжесть ДФ зависит от типа и степени компенсации СД во время беременности [13]. Чаще всего отчетливые клинические признаки ДФ наблюдаются у недоношенных детей, так как преждевременное прерывание беременности, как правило, связано с тяжестью заболевания матери и неблагоприятным влиянием его осложнений [7, 13]. Для детей с ДФ характерна большая потеря первоначальной массы тела и медленное ее восстановление [6].

При развитии макросомии плода, акушеры чаще всего придерживаются оперативного плана родоразрешения, в иных случаях, в качестве осложнения, возникает родовой травматизм. К осложнениям и родовым травмам при рождении крупного плода через естественные родовые пути, относятся дистоция плечиков плода, перелом ключицы, вывих плеча, повреждения головы, шеи и внутренних органов, паралич Эрба, тяжелая асфиксия, нарушения мозгового кровообращения травматического генеза [13, 30, 56]. По данным Secher A.L. и сотрудников, макросомия и связанная с ней дистоция плечиков в родах чаще встречались у женщин с СД 1 типа с более высоким уровнем гликированного гемоглобина на ранних сроках беременности, тогда как в конце беременности уровень гликированного гемоглобина в обеих группах не различался [85]. Тяжелая ДФ может стать причиной антенатальной гибели плода [13, 56].

Как правило, дети с ДФ внутриутробно испытывали хроническую гипоксию и родились в асфиксии либо средней тяжести, либо тяжелой или при рождении у них наблюдалась депрессия дыхания. Тяжелая асфиксия может привести к таким поражениям новорожденного как недостаточность функции легких, почек и ЦНС. Поражение ЦНС обнаруживается у 50–80% таких детей от матерей с СД [8]. Синдром перинатального поражения ЦНС может иметь клинические проявления отека головного мозга, церебральной ишемии, а также пери- и интравентрикулярных кровоизлияний. Уже в первые минуты и часы жизни у новорожденных отмечаются неврологические нарушения: сниженный

мышечный тонус и угнетение физиологических для новорожденных рефлексов, сосательного рефлекса, отражающие задержку морфофункционального созревания ЦНС. Через некоторое время синдром угнетения ЦНС сменяется синдромом гипервозбудимости: беспокойство, тремор конечностей, «оживление» рефлексов, расстройство сна, срыгивания, вздутие живота [6].

Последовательность развития неонатальных осложнений у детей от матерей с СД 1 типа показана на рисунке 1.

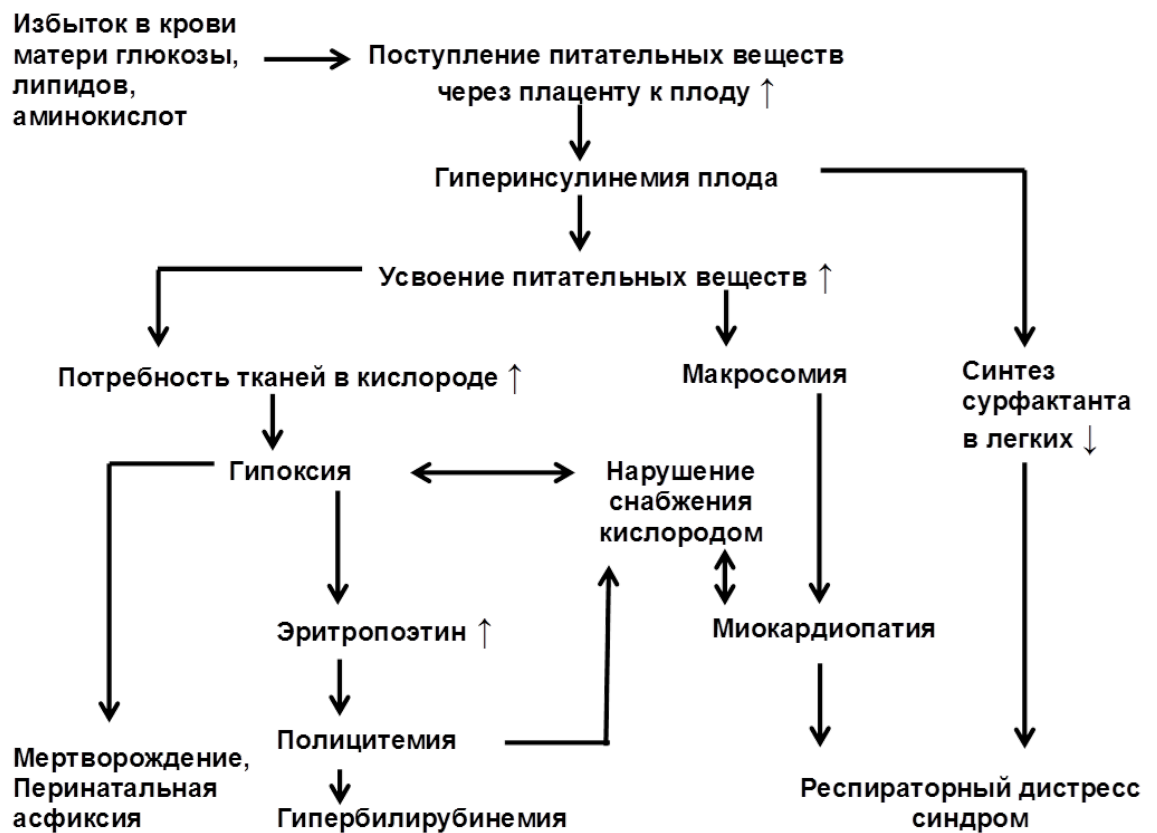


Рисунок 1- Внутриутробное влияние сахарного диабета матери на плод и новорожденного [75]

Кардиомегалия— характерный синдром ДФ, отражающий типичную для этих детей органомегалию, ибо увеличены также печень, надпочечники, но функционально эти органы нередко незрелы [13, 74]. Материнская гипергликемия способствует образованию гипертрофической кардиомиопатии,

которая в первую очередь затрагивает межжелудочковую перегородку, но может распространяться на весь миокард. В зависимости от тяжести обструкции аорты и дилатации камер сердца иногда приводят к тяжелой заболеваемости и смертности [75]. Диабетическая кардиопатия может не иметь клинических симптомов, но может быть приглушенность тонов, систолический шум различной интенсивности, возможны нарушения сердечного ритма [74]. Изменения на электрокардиограмме неспецифичны, возможны признаки гипертрофии правого или обоих желудочков. При эхокардиографии выявляют гипертрофию межжелудочковой перегородки, полость левого желудочка может быть уменьшена. Если у новорожденного отсутствуют клинические проявления сердечной недостаточности, то лечения не требуется [74]. Полный регресс гипертрофии миокарда происходит обычно к 6-му месяцу жизни [74].

У 5—10% детей с ДФ развивается **сердечная недостаточность**. Сердечная недостаточность может развиваться как по правожелудочковому типу из-за легочной патологии, так и по левожелудочковому из-за нередкого при ДФ гипертрофического субаортального стеноза. Она может быть и следствием врожденного порока сердца, полицитемии, нарушений электролитного обмена, сосудистой недостаточности, как проявления надпочечниковой недостаточности [13, 74].

У детей от матерей с СД 1 типа часто развивается быстрое снижение уровня гликемии в течение нескольких часов после рождения. Критерием **неонатальной гипогликемии** принято считать содержание глюкозы в плазме крови 2,6 ммоль/л и ниже [6]. Частоту неонатальной гипогликемии трудно оценить, в частности, из-за многочисленных определений, используемых для ее диагностики. В основном указываются четыре метода, использованные разными исследователями: статистические, метаболические, нейрофизиологические и катамнестическая оценка нервно-психического развития [12]. Так, нейрофизиологическое определение глюкозы в крови основано на пороге, обусловленном нарушением, например, слухового отклика на звуковой сигнал, и равно 2,5 ммоль/л [65]. Многие исследователи

продолжают дискутировать, обсуждая лабораторные критерии гипогликемии [6, 50, 92]. Результаты измерения глюкозы зависят от метода измерения и от того, где они проводились: в сыворотке, плазме или цельной крови. Так, ряд авторов считает отрезной точкой гипогликемии по венозной сыворотке крови у доношенных новорожденных является 2,6 ммоль/л, у недоношенных - 1,7 ммоль/л, по цельной капиллярной крови у доношенных - 2,2 ммоль/л, у недоношенных - 1,7 ммоль/л [6]. Тяжелая продолжительная неонатальная гипогликемия может привести к повреждению нейронов в ЦНС и надпочечниках [34]. Неонатальная гипогликемия ассоциирована с риском развития неонатальной энцефалопатии и повреждения кортикоспинального тракта с неблагоприятными двигательными и когнитивными последствиями [88].

Материнские факторы риска неонатальной гипогликемии: неадекватная компенсация углеводного обмена, многоплодная беременность, плацентарные нарушения, преждевременная частичная отслойка плаценты [6, 13, 74]. Неонатальные факторы гипогликемии: транзиторный гиперинсулинизм, респираторный дистресс синдром, недоношенность, внутриутробная задержка роста, низкая масса при рождении, недостаточный запас гликогена в печени и мышцах, недостаточное количество жировой ткани, полицитемия [6, 13, 74]. Развитие неонатальной гипогликемии обусловлено быстрым истощением депо гликогена в перинатальном периоде [6, 16]. В норме у новорожденных при рождении запасы гликогена в печени и мышцах велики, а скорость образования глюкозы в 2–3 раза выше (в пересчете на площадь поверхности тела), чем у взрослых, поэтому для возникновения гипогликемии необходимы серьезные причины [6].

Гипогликемия у новорожденных от матерей с СД 1 типа развивается быстрее и бывает более выраженной, чем у детей от матерей с нормогликемией. Неонатальная гипогликемия у новорожденных от матерей с СД связана с гиперинсулинизмом плода, который в свою очередь вызывается материнской гипергликемией в основном в течение третьего триместра и усугубляется

материнской гипергликемией во время родов. Между макросомией, повышением уровня С-пептида в пуповине и неонатальной гипогликемией существует корреляция [72]. После рождения концентрация инсулина в крови плода остается высокой, а трансплацентарный транспорт глюкозы к плоду прекращается [6]. Гиперинсулинемия при отсутствии или недостаточном поступлении питательных веществ в первые часы жизни ведет к неонатальной гипогликемии. В раннем постнатальном периоде уровень глюкозы у ребенка негативно коррелирует с уровнем материнской гликемии во время родов. У новорожденных от матерей с сахарным диабетом замедлен глюконеогенез в ответ на гипогликемию, снижен уровень жирных кислот в крови и послеродовой всплеск глюкагона [64]. Кроме того асфиксия новорожденных и полицитемия могут усилить гипогликемию из-за повышенного расхода глюкозы [72].

Гипогликемии у новорожденных от матерей с СД носят транзиторный характер. Наибольший риск развития гипогликемии сохраняется первые двое - трое суток после рождения. У многих детей даже с очень низким уровнем сахара в крови гипогликемия протекает бессимптомно [12]. Поэтому необходимо контролировать уровень гликемии у детей от матерей с СД 1 типа сразу после рождения и затем с интервалом 3-6 часов перед кормлением в течение первых дней жизни. Особенно это касается крупных и маловесных детей [75].

Персистирующая гипогликемия у новорожденного требует дифференциальной диагностики с другими причинами. Так, гиперплазия островкового аппарата у новорожденных может встречаться при гемолитической болезни. Разрушение эритроцитов внутриутробно сопровождается деградацией инсулина, что вызывает гипертрофию бета-клеток. Лечение таких больных заменным переливанием крови прекращает гемолиз, а следовательно, разрушение инсулина [6]. В периоде новорожденности гипогликемия может быть проявлением у детей синдрома Видемана — Беквита. Причиной тяжелой неонатальной гипогликемии является

гипертрофия и гиперплазия островков поджелудочной железы. Дети рождаются крупные. Характерно увеличение органов: печени, почек, поджелудочной железы. Типичны наличие кисты пупочного канатика, макроглюсия, различные органные аномалии. Если больные не погибают в неонатальном периоде, то отставание в психическом развитии связывают с гипогликемическими состояниями [6].

Нет четко определенных способов прогнозирования неонатальной гипогликемии, поэтому все новорожденные от матерей с СД 1 типа относятся к группе риска по развитию неонатальной гипогликемии и должны находиться под наблюдением врача [12]. Ранняя диагностика и своевременная и адекватная терапия являются необходимыми для предотвращения отдаленных последствий тяжелой неонатальной гипогликемии. Наблюдение за уровнем гликемии у новорожденного необходимо для оценки общего уровня обмена веществ и физиологического статуса ребенка и не должны нарушать грудное вскармливание [12, 72].

Респираторный дистресс-синдром (РДС) – тяжелое расстройство дыхания, возникающее в результате незрелости легких и дефицита сурфактанта [6]. Новорожденные до матерей с СД 1 имеют повышенный риск развития РДС [13, 30]. Основным механизмом этого осложнения – изменение синтеза сурфактанта в легких из-за гиперинсулинизма плода. Вследствие гиперинсулинемии происходит блокирование индуцирующего действия кортизола на пневмоциты II типа плода, которые продуцируют сурфактант, в результате чего снижается производство фосфатидилхолина [6]. Также гиперинсулинемия снижает синтез сурфактанта путем преобразования глицерол β -фосфата в пируват и ацетилСоА, что также негативно влияет на синтез фосфолипидов [6]. Кроме того, инсулин влияет на превращение фосфатидной кислоты в фосфатидилглицерол, который оказывает стабилизирующее действие на сурфактант [6]. Снижение синтеза сурфактанта ведет к увеличению частоты развития РДС в 6 раз [74]. Было показано, что гиперинсулинизм плода изменяет пренатальный синтез сурфактанта и после 34

недель беременности. Поэтому риск РДС у детей от матерей с СД 1 типа, рожденных между 36 и 37 неделями беременности, выше, чем в популяции [76].

Клинические проявления РДС: тахипное более 60 в минуту в первые минуты или часы после рождения; экспираторные шумы вследствие развития компенсаторного спазма голосовой щели на выдохе, препятствующего спадению альвеол; западение грудной клетки на вдохе, втяжение надключичных ямок, ретракция грудины с одновременным раздуванием крыльев носа и щек. Диагностика РДС основывается на данных анамнеза, клинической картине, данных рентгенографического исследования [74].

Основным в лечении РДС является поддержание легочного газообмена, восстановление альвеолярного объема и создание условий для внеутробного созревания легких ребенка. При признаках дыхательной недостаточности проводится оксигенотерапия с помощью маски, палатки или респираторная поддержка с помощью неинвазивного метода создания постоянного положительного давления в дыхательных путях на выдохе через носовые канюли. При прогрессировании дыхательной недостаточности, тяжелом РДС проводится искусственная вентиляция легких. Недоношенным детям проводится заместительная терапия сурфактантом [6, 13, 74].

Кроме РДС, новорожденные от матерей с СД 1 типа также подвержены повышенному риску транзиторного тахипноэ, в частности, в контексте операции кесарева сечения, из-за задержки реабсорбции альвеолярной жидкости при рождении [74]. Респираторные симптомы также могут быть признаками сердечной недостаточности. Поэтому все новорожденные от матерей с СД 1 типа, имеющие клинические симптомы РДС, должны пройти рентгенографию грудной клетки и эхокардиографию для проверки на наличие или отсутствие ассиметричной септальной гипертрофии [6, 101]. Чтобы свести к минимуму осложнения со стороны органов дыхания рекомендуется как можно дольше пролонгировать течение беременности, а при угрозе

преждевременных родов назначать антенатальную стероидную терапию для профилактики развития РДС [6, 13, 74].

Неонатальная полицитемия– повышение венозного гематокрита выше 65% или венозного гемоглобина до 220 г/л и выше [6, 72]. Гематокрит у новорожденного достигает максимума через 6-12 часов после родов, уменьшается к концу первых суток жизни, как правило, к 18 часам жизни, достигая значения пуповинной крови. Главным провоцирующим фактором для развития полицитемии является внутриутробная гипоксия, которая вызывает повышение эритропоэза. Вследствие избыточного образования эритроцитов при нормальном внутрисосудистом объеме крови возникает нормоволемическая полицитемия. При доношенной беременности общий объем крови, циркулирующий у плода и в плаценте, составляет около 115 мл/кг массы плода. После родов объем циркулирующей крови у ребенка оценивается как 70 мл/кг, а 45мл/кг – остается в плаценте. В результате гипоксии происходит изменение сосудистого сопротивления и нарушается перераспределение кровотока между плацентой и плодом, 25% объема крови остается в плаценте, а 75% устремляется к плоду, вызывая увеличение объема циркулирующей крови новорожденного. Одновременно увеличивается количество эритроцитов, возникает так называемая гиперволемическая полицитемия [6].

При прогрессировании полицитемии значительно повышается вязкость крови, возникает снижение перфузии крови, повышенная агрегация тромбоцитов, все это ведет к образованию микротромбов в различных органах и системах: церебральный венозный тромбоз, который ведет к множественным инфарктам мозга, некротизирующий энтероколит, в результате тромбоза мезентериальных сосудов, тромбоз почечных вен, ведущий к развитию острой почечной недостаточности.

Клинические проявления неонатальной полицитемии: изменение цвета кожных покровов: плетора (периферический вишневый цианоз); со стороны центральной нервной системы: угнетение, гипотония, слабое сосание,

повышенная возбудимость, тремор, судороги, апноэ; со стороны органов дыхания: респираторный дистресс-синдром, тахипное; сердечно-сосудистые расстройства: тахикардия, приглушенность тонов, застойная сердечная недостаточность с низким сердечным выбросом, кардиомегалия; желудочно-кишечный тракт: вялое сосание, рвота, вздутие живота; мочеполовая система: протеинурия, гематурия; метаболические нарушения: гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия; гематологические расстройства: тромбоцитопения, ретикулоцитоз при усилении эритропоэза; гипербилирубинемия [16]. Единственный метод лечения истинной полицитемии - частичная обменная гемотрансфузия [72].

У новорожденных от матерей с СД встречается затяжное течение **гипербилирубинемии**. Неонатальная гипербилирубинемия – повышение сывороточной концентрации билирубина более 256 мкмоль/л у доношенных и более 171 мкмоль/л у недоношенных новорожденных [6]. Гипербилирубинемия традиционно рассматривается, как неонатальное осложнение при СД 1 у матери. Гипербилирубинемии также является показателем незрелости и встречается у 20-30% новорожденных от матерей с СД 1 типа [54]. При диабетической фетопатии развитие гипербилирубинемии связано с преимущественным нарушением конъюгации билирубина в гепатоцитах, в результате незрелости ферментных систем печени, а так же на фоне полицитемии происходит чрезмерный гемолиз эритроцитов и выход билирубина в кровь новорожденного [6, 54]. Желтушное прокрашивание кожных покровов появляется обычно не ранее 24 часов после рождения, продолжает нарастать после 4-х суток жизни и не угасает до конца 3-й недели жизни. Кожные покровы имеют оранжевый оттенок, общее состояние ребенка обычно – удовлетворительное, при выраженной гипербилирубинемии – может ухудшаться, нет увеличения размеров печени и селезенки, обычная окраска кала и мочи [6]. Важным условием для профилактики и лечения гипербилирубинемии у новорожденных является создание оптимальных условий для ранней неонатальной адаптации ребенка. Во всех случаях

заболевания новорожденного необходимо заботиться о поддержании оптимальной температуры тела, обеспечении его организма достаточным количеством жидкости и питательных веществ, профилактике таких метаболических нарушений, как гипогликемия, гипоальбуминемия и ацидоз [6].

Частота и степень тяжести неонатальной **гипокальциемии** напрямую связана с тяжестью течения материнского диабета. Неонатальная гипокальциемия - снижение сывороточного уровня кальция ниже 2 ммоль/л у доношенных и ниже 1,75 ммоль/л у недоношенных новорожденных, или снижение уровня ионизированного уровня кальция ниже 0,75-1,1 ммоль/л [6]. Механизм развития до сих пор не ясен. Обсуждают роль дефицита кальция и витамина Д у беременной особенно во время третьего триместра. Тяжесть может быть связана со степенью контроля материнского диабета. Такие факторы, как недоношенность и перинатальная асфиксия, могут способствовать неонатальной гипокальциемии [74]. После рождения в результате прекращения поступления кальция через плаценту концентрация кальция в крови снижается и достигает минимума через 24-48 часов. На фоне постнатального увеличения концентрация паратиреоидного гормона происходит мобилизация кальция из кости и постепенное восполнение его дефицита в крови к концу первой недели жизни. На фоне тяжелого течения СД у матери наблюдается незрелость органов и систем у новорожденного, в том числе и паратиреоидных желез. В результате происходит сбой и на фоне функциональной гипокальциемии не происходит увеличение секреции паратиреоидного гормона [6]. Заболевание часто протекает бессимптомно, но иногда могут быть нарушения со стороны дыхания и нервной системы (повышенная возбудимость, судороги) [74]. Уровень кальция в крови должен быть исследован у всех детей от матерей с СД 1 типа в возрасте 24 часов жизни [71]. Дополнительными факторами риска неонатальной гипокальциемии являются асфиксия при рождении и недоношенность [74].

Дефицит магния также играет важную роль в патогенезе гипокальциемии у детей от матерей с СД 1 типа [72]. Магний является

необходимым для адекватной секреции паратиреоидного гормона и его влияния на клетки-мишени [72]. Плохой гликемический контроль приводит к материнской глюкозурии, которая сопровождается потерей магния с мочой. В свою очередь, материнский дефицит магния приводит к дефициту магния у плода [72].

Таким образом, при уходе за новорожденным от матери с СД 1 типа нужно сосредоточить внимание на обеспечении надлежащей кардиореспираторной адаптации и профилактике возможных травм при рождении, поддержании нормального метаболизма глюкозы и тщательном наблюдении за гипогликемией, полицитемией, гипербилирубинемией и непереносимостью материнского молока [24, 27, 54, 74]. Перинатальная смертность детей с ДФ примерно в 2—5 раз выше, чем популяционная. В группе детей от матерей с СД, осложненном пролиферативной ретинопатией и диабетической кардиопатией, она достигает до 6—10%. Хотя считается, что у выживших в неонатальный период детей с ДФ, не имеющих врожденных пороков, к 2—3 месяцам происходит полное обратное развитие всех признаков фетопатии, тем не менее у 1/3—1/4 детей в дальнейшем выявляются церебральные дисфункции, в том числе у 2—3% — детский церебральный паралич, эпилепсия или судорожный синдром, приблизительно у половины — функциональные отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы, у 1/3 — нарушения углеводного обмена. Риск развития СД 1 типа у детей в течение жизни — около 2% при СД 1 типа у матери, около 6 % — при СД 1 типа у отца, 30–35 % — при СД 1 типа у обоих родителей [9].

1.2. Особенности состояния здоровья и метаболических показателей у детей от матерей с СД 1 типа в 1 год жизни у детей

Проводя поиск по запросу «младенец от матери с сахарным диабетом 1 типа», используя лимит «клинические рекомендации», в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed по состоянию на апрель 2017 года, нам не удалось найти какие-либо источники (на английском языке), чтобы они представляли консенсусы или мнения о тактике ведения младенцев

от матерей с СД 1 типа в течение первого года жизни. Мы нашли только совместные рекомендации группы специалистов в области диабета и беременности от немецкого диабетического общества, немецкого общества акушеров-гинекологов, немецко-австрийского общества неонатологии и детской интенсивной терапии, немецкого общества перинатальной медицины по ведению новорожденных от матерей с сахарным диабетом, опубликованные 30 лет назад в 1996 году в Германии [61].

В настоящее время существуют надежные свидетельства того, что внутриутробная гипергликемия влияет не только на развитие плода, но и способствует повышенному риску развития ожирения, нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2 типа, а также других хронических неинфекционных заболеваний, в зрелом возрасте [13, 30, 32, 48, 56, 74]. Патогенез указанных изменений связывают с гиперинсулинемией плода в ответ на материнскую гипергликемию. Инсулин у плода выполняет анаболическую функцию, ускоряя синтез белков, отложение гликогена и жиров [82]. Вес новорожденных от здоровых матерей положительно коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина матери, весом женщины перед родами и общей прибавкой массы тела за беременность, а также с уровнем материнского С-пептида [81]. Концентрация С-пептида и инсулина в пуповинной крови, уровни глюкозы и триглицеридов в крови матери положительно коррелируют с весом ребенка при рождении [43, 57, 65, 87].

Лечение беременной с СД 1 типа главным образом ориентировано на нормализацию гликемии, что явно улучшает результаты беременности для матери и ребенка. Тем не менее, материнские липиды тоже важны при беременности, осложненной диабетом [34]. Например, повышенный уровень триглицеридов у беременной женщины ассоциируется с развитием преэклампсии, преждевременными родами и макросомией у новорожденных [50]. Сегодня рассматривается вопрос о том, пришло ли время активно заниматься этим аспектом метаболизма матери [34].

При СД 1 типа удовлетворительный гликемический контроль во время беременности не всегда исключает развитие макросомии плода [40]. По мнению Secher A.L. с сотрудниками, большая прибавка массы тела во время беременности у женщин с СД 1 типа ассоциируется с большим весом новорожденного независимо от степени компенсации гликемии [86]. Имеются и другие взаимосвязанные механизмы, которые играют определенную роль в модификации обмена веществ и питания у плода и могут оказывать влияние в долгосрочной перспективе. Так, внутриутробно повышается доступность не только глюкозы, но и аминокислот, и свободных жирных кислот, что также оказывают влияние на развитие плода. Избыточный вес у матери может увеличить доступность липидов и модулировать доставку липидных субстратов для плода. Риск развития макросомии у новорожденного коррелирует с уровнем триглицеридов и индексом триглицерида/холестерин липопротеидов высокой плотности у матери в 24-28 недель беременности [96]. Обнаружены значимые корреляции между избыточным весом у детей и ожирением у матери, большим весом при рождении и быстрым набором веса после рождения [83, 99, 102]. Недавно были выявлены плацентарные эпигенетические изменения в локусах генов адипокинов, участвующих в регулировании энергетического обмена [58]. Такая эпигенетическая адаптация к изменениям внутриутробной среды может оказать влияние на кратко- и долгосрочный обмен веществ у новорожденного.

Влияние внутриутробной метаболической среды на вес и длину тела младенцев, родившихся крупными, сохраняется, по крайней мере, до двух лет жизни [82]. В течение первых 6 месяцев жизни от 25% до 33% младенцев набирают вес быстрее, чем желательно, и это является сильным фактором риска для развития у них ожирения в последующие годы [43, 57, 83]. Быстрое увеличение веса у детей на первом году жизни может быть изменено с помощью вмешательств, направленных на родительскую практику кормления [5, 74, 94]. Например, мета-анализ S.Wengc сотрудниками показал, что грудное вскармливание уменьшило вероятность избытка веса у детей на 15% [98].

Грудное вскармливание снижает риск ожирения у детей на 13-22% [31, 79, 80], и наоборот – искусственное вскармливание повышает риск ожирения [25]. Чем длительнее грудное вскармливание, тем меньше риск ожирения в дальнейшей жизни [83, 95]. Грудное вскармливание в течение 12 месяцев или дольше снижает риск развития СД 1 типа [68].

Неврологические обследования детей от матерей с СД 1 типа продемонстрировали увеличение частоты разнообразных двигательных нарушений, дефицита внимания с гиперактивностью, трудности в обучении, а также, возможно, аутизма [72, 75, 78]. Катамнестическое наблюдение за развитием детей от матерей с прегестационным сахарным диабетом до достижения ими школьного возраста, показало, что у подавляющего большинства таких детей в течение длительного времени имеют место симптомы поражения ЦНС. Так, на 1-м году жизни все обследованные дети наблюдались у невропатолога по поводу перинатального поражения ЦНС гипоксического или гипоксически-травматического генеза. Наиболее часто диагностировали синдром двигательных расстройств (70,2%) и задержку моторного развития (41,1%) [8].

В 80-90-х гг. XX века David Barker и его коллеги предположили, что основные причины сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний у взрослых имеют корни в раннем развитии [34]. То есть, если во время внутриутробного развития развивающийся организм сталкивается с неблагоприятными факторами, то под их влиянием меняется экспрессия генов растущего организма [34]. При этом может меняться регуляция метаболизма жиров и углеводов, активность ренин-ангиотензиновой системы, число нефронов и миоцитов в скелетной и сердечной мышце, взаимодействие нейронов соматической и вегетативной нервной системы [19]. В результате у детей, оказавшихся под воздействием таких факторов внутриутробного развития, увеличивается вероятность развития и манифестации в более раннем возрасте артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и дислипидемии, ожирения и диабета 2-го типа [19].

Результаты исследований показывают, что посредством изменения питания на ранней стадии развития или путем воздействия на индивидуальные программы роста, начиная с периода внутриутробного развития, можно влиять на состояние организма в более позднем возрасте. При этом имеются в виду такие последствия, как ожирение, а также изменение артериального давления, метаболизма холестерина, резистентности к инсулину, развитие атеросклероза, состояние костной ткани, иммунной системы, способность к обучению, поведенческие особенности и продолжительность жизни в целом [3, 27, 49, 63, 88, 95]. Неонатальная медицина все больше сосредотачивается на области питания, чтобы понять и предотвратить развитие долгосрочных заболеваний. Несоответствующее питание, даже в ранние периоды жизни, может ускорить развитие хронических метаболических заболеваний, особенно в педиатрическом возрасте [11, 22].

Заключение

Достигнутый в последние годы существенный прогресс в лечении СД 1 типа способствовал пролонгированию беременности и уменьшению её осложнений у женщин с СД 1 типа. В связи с этим представляет интерес выяснение особенностей состояния новорожденных и детей младенческого возраста в новых условиях лечения их матерей, что позволит определить дальнейшее направление совместной деятельности эндокринологов, акушеров и неонатологов для профилактики перинатальной патологии и оздоровления детей от матерей с СД 1 типа.

Глава 2. Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач было проведено обследование и наблюдение за детьми, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа (с 2013 по 2015 год). Исследования проводились в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (зав.отд. к.м.н. Ширяева Е.К., к.м.н. Касаткина Е.В.) после перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных или палаты интенсивного наблюдения (зав.отд. к.м.н., Заслуженный врач России Русанов С.Ю.) ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества МЗ РФ» (директор д.м.н., профессор, Заслуженный врач России Башмакова Н.В.).

Критерии включения:

- дети, родившиеся у женщин с сахарным диабетом 1 типа с периода новорожденности до 12 месяцев жизни

Критерии исключения:

- наличие хромосомной патологии, генетических заболеваний и болезней обмена
- дети из многоплодной беременности
- дети, родившиеся в результате экстракорпорального оплодотворения
- несоответствия критериям включения

Исследования проведены в 2 этапа. На 1 этапе проводился анализ анамнестических данных, клиническое и лабораторно-инструментальное обследование детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа в периоде новорожденности. На втором этапе – проспективное наблюдение за указанным контингентом детей на протяжении первого года жизни.

Исследование сравнительное проспективное, когортное.

Нами обследовано 80 детей:

основную группу составили 60 новорожденных от женщин с сахарным диабетом 1 типа, которые в ходе исследования были разделены на следующие подгруппы:

- Подгруппа 1 – новорожденные без признаков диабетической фетопатии (n=20, 33,3%)
- Подгруппа 2 – новорожденные с признаками диабетической фетопатии легкой и средней тяжести (n=33, 55%)
- Подгруппа 3 – новорожденные с признаками диабетической фетопатии тяжелой степени (n=7, 11,66%)

Верификация степени тяжести диабетической фетопатии проводилась по таблице И.И.Евсюковой и Н.Г.Кошелевой (1996г/2009)[10].

Таблица 1 - Верификация степени тяжести диабетической фетопатии

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Макросомия	Нет (3,4,5 коридоры по центильной таблице)	Умеренная (6 коридор)	Выраженная (≥ 7 коридор)	Масса тела соответствует гестационному возрасту или отстает от положенной (2,3,4,5 коридоры), но имеется диспропорция телосложения, пастозность, волосистость, и др признаки ДФ
Со стороны нервной системы	Нет	Умеренное снижение физиологических рефлексов, мышечного тонуса, тремор, повышенная возбудимость, но сохранен сосательный рефлекс. Уменьшение неврологических нарушений к 3-4 дню жизни.	Выраженное снижение физиологических рефлексов, мышечного тонуса, тремор, повышенная возбудимость, расстройство сна. Отсутствует сосательный рефлекс до 3-4 дня жизни, уменьшение неврологических нарушений к 10 дню.	Выраженное снижение мышечного тонуса, рефлексов, в том числе и сосательного до 10-14 дня жизни. Склонность к гиподинамии, апноэ, нарушениям терморегуляции, судорожному синдрому.

Продолжение таблицы 1

Со стороны сердечно-сосудистой системы	Нет	Приглушение тонов сердца	Глухость тонов, тахикардия, (более 150) в покое, ЭКГ-признаки гипоксии миокарда, нарушение проводимости, перегрузка правых отделов сердца. R-грамма: увеличение размеров сердца за счет правых его отделов. АД повышено.	Глухость тонов сердца, тахикардия, часто пароксизмального характера, систолический шум, увеличение размеров сердца, печени, появление отеков, ЭКГ-признаки гипоксии, нарушение проводимости и сократительной функции миокарда. R-грамма: увеличение размеров сердца (правых и левых отделов), усиление сосудистого рисунка.
Со стороны системы дыхания	Нет	Тахипноэ (до 70 в минуту), поверхностное дыхание с незначительным участием вспомогательной мускулатуры в 1-2 сутки жизни	Тахипноэ (до 80-90 в минуту), участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, мелкопузырчатые хрипы в небольшом количестве. R-грамма: умеренное снижение пневматизации легких. Оксигенотерапия 3-5 дней (РП, кислородная палатка).	Тяжелая одышка, оценка по шкале Сильвермана более 5 баллов, мелкопузырчатые хрипы, ослабление дыхательных шумов. R-грамма: участки ателектаза легких и признаки гиалиновых мембран. Длительная оксигенотерапия (ИВЛ, РП).
КОС	Норма	Компенсированный респираторный ацидоз.	Декомпенсированный респираторный или метаболический ацидоз $pH < 7,3$	Тяжелый декомпенсированный респираторный ацидоз $pH < 7,2$

Продолжение таблицы 1

Сахар крови при рождении	>2,2, но <4,5 ммоль/л	>4,5, но <7,5 ммоль/л	$\geq 7,5$ ммоль/л	<2,2 ммоль/л
% снижения гликемии ко 2-му часу жизни	Нет	$\leq 25\%$	>25%, но < 50%	$\geq 50\%$
Восстановление первоначальной массы тела	К 6-7 дню	К 10-14 дню	На 3-ей неделе жизни (до 18 дня)	После 18-го дня

При сумме баллов не более 10 – диагностировалась диабетическая фетопатия легкой и умеренной степени тяжести.

При сумме баллов от 10 до 19 – диагностировалась диабетическая фетопатия тяжелой степени.

Группу сравнения составили 20 новорожденных, родившихся у женщин с нормальным уровнем гликемии, подобранных методом «случай-контроль».

Критериями исключения из группы сравнения являлись:

- наличие хромосомной патологии, генетических заболеваний и болезней обмена
 - выявленные антенатально пороки развития
 - дети с синдромом задержки роста плода
 - дети из многоплодной беременности
 - дети, родившиеся в результате экстракорпорального оплодотворения
 - несоответствия критериям включения
- В целом дизайн исследования представлен на рисунке (рис.2).



Рисунок 2 - Дизайн исследования

Для изучения анамнестических данных у всех наблюдаемых детей был проведен анализ медицинской документации: обменная карта беременной (форма 113/у), история развития новорожденного (форма 027/у), история развития ребенка (форма 112/у). Создана электронная формализованная карта, в которую были внесены данные об особенностях течения гестационного периода, интра-, неонатального периодов, постнеонатального развития детей.

Всем новорожденным проводилась оценка антропометрических показателей в сопоставлении с гестационным возрастом с использованием оценочных таблиц (Дементьева Г.М., Короткая Е.А., 1980г), и центильных таблиц (Ильин Б.Н., 1975г, Дементьева Г.М., 1980г) и центильных таблиц физического развития (Fenton, 2011). Макросомию диагностировали при отклонении массы и длины тела выше 90 перцентиля по отношению к конкретному гестационному возрасту. Задержку внутриутробного развития диагностировали при наличии антропометрических показателей ребенка ниже 10 перцентиля или отставания от долженствующих показателей для гестационного возраста на 2 и более недели.

Проспективное наблюдение за обследованными в периоде новорожденности детьми на протяжении первого года жизни проводили на базе отделения детей раннего возраста ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» МЗ РФ (зав.отд. к.м.н Краева О.А.).

У всех детей на первом году жизни анализировались жалобы, проведен анализ медицинской документации (форма 112/у). Оценивались показатели физического развития, состояния ЦНС, анализ структуры заболеваний. Проведено лабораторно-инструментальное обследование.

Физическое развитие оценивалось с использованием региональных центильных таблиц и регрессионных шкал физического развития (Бабина Р.Г., Санникова Н.Е., Вахлова И.В. «Оценка физического развития детей в Свердловской области от 0 до 16 лет», Екатеринбург 2005г) и индексу массы тела (ВОЗ, 2011 г).

Верификация неврологической патологии проводилась в соответствии с классификацией последствий перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни (РАСПМ, 2005г).

Лабораторные методы

Исследования проводились на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ НИИ ОММ (зав.отд. к.б.н. Пестряева Л.А.) и лаборатории иммунологии и клинической микробиологии (зав.отд. д.м.н., проф. Чистякова Г.Н.).

Выполнялись следующие исследования: определение уровня С-пептида, гликозилированного гемоглобина, уровня гликемии, стандартное биохимическое обследование крови (определение уровня общего белка, кальция, фосфора, аминотрансфераз (АлТ, АсТ), газовый и электролитный состав крови.

С-пептид – это пептид, образующийся при расщеплении проинсулина пептидазами. Вместе с получившимся инсулином С-пептид выбрасывается в кровоток. Концентрация С-пептида отражает уровень секреции инсулина поджелудочной железой. Уровень С-пептида в крови определяли иммуноферментным анализатором «MultiskanMCC/340» фирмы LabSystems (Финляндия) на тест-системах MonobindInc. (США).

Исследования проводились после рождения (до введения глюкозы внутривенно в составе инфузионной терапии), в 6 и 12 месяцев жизни.

Гликозилированный гемоглобин – это биохимический показатель крови, отражающий средний уровень содержания сахара в крови (гликемии) за продолжительный период (3 месяца у взрослых). Гликозилированный гемоглобин являет собой комплекс глюкозы и гемоглобина. Уровень гликозилированного гемоглобина отражает процент гемоглобина крови, необратимо соединенного с молекулами глюкозы. Уровень гликозилированного гемоглобина определялся оптимизированным кинетическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) унифицированными тест-системами. Исследования проводились в возрасте 3,6,9,12 месяцев жизни.

Уровень гликемии в венозной плазме определялся оптимизированным кинетическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония). Исследование проводилось после рождения до введения глюкозы (внутривенно в виде инфузионной терапии и перорально), на 3, 5-7 сутки жизни, в 3,6,9,12 месяцев жизни. Под нормальным уровнем гликемии принимали от 2,6 до 4,5 ммоль/л [4].

Стандартное биохимическое исследование проводили оптимизированным кинетическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) унифицированными тест-системами. Исследование проводилось на 5-7 сутки жизни, в 6 и в 12 месяцев жизни.

Состояние жирового обмена исследовали по данным определения в сыворотке крови холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности. Исследование проводилось оптимизированным кинетическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора «Sapphire 400» (Япония) унифицированными тест-системами на 5-7 сутки жизни, в 6 и 12 месяцев жизни.

Согласно рекомендациям ВОЗ, оптимальным уровнем холестерина у детей считается <4,4 ммоль/л, повышенным 4,41-5,1 ммоль/л, высоким – более 5,2 ммоль/л.

Оптимальным уровнем триглицеридов считается 0,85 и менее ммоль/л, повышенным 0,86-1,12 ммоль/л, высоким более 1,13 ммоль/л.

Оптимальным уровнем липопротеидов низкой плотности считается 2,85 и менее ммоль/л, повышенным 2,86-3,24 ммоль/л, высоким более 3,35 ммоль/л.

Оптимальным уровнем липопротеинов высокой плотности считали 1,2 ммоль/л и более, пониженным 1,0-1,19 ммоль/л, низким менее 1,0 ммоль/л.

Всем детям проводились ультразвуковые исследования головного мозга, сердца, органов брюшной полости.

Нейросонография (НСГ) проводилась врачами-неврологами Ворониной Л.И. и Мошиной Е.Е. с помощью ультразвукового аппарата GE Medical Systems Vivid S5 (Израиль). Исследование проводилось при поступлении в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, при выписке, в 6 и 12 месяцев жизни. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось врачом-кардиологом, к.м.н. Краевой О.А. с помощью ультразвукового сканера «Philips HD 15» (США) по стандартным методикам в первые 10 дней жизни.

Эхографическое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводили с помощью ультразвукового сканера «Philips HD 15» (США) по

стандартным методикам в первые 10 дней жизни, в 6 и 12 месяцев жизни по месту жительства. Перечень и общее количество исследований, проведенное наблюдаемым детям представлены в таблице (табл.2).

Таблица 2 - Перечень и общее количество исследований, проведенное наблюдаемым детям.

Наименование метода	Аппаратура	Количество
1. Анализ медицинской документации - Истории родов - Истории болезни новорожденных - Амбулаторные истории развития детей		80 80 80
2. Исследования С-пептида		240
3. Исследование гликозилированного гемоглобина	«Sapphire 400» (Япония)	320
4. Исследование уровня гликемии	«Sapphire 400» (Япония)	560
5. Стандартное биохимическое исследование	«Sapphire 400» (Япония)	240
6. Исследование жирового обмена	«Sapphire 400» (Япония)	240
7. Нейросонограф ия	GE Medical Systems Vivid S5 (Израиль)	320
8. Эхокардиограф ия	«Philips НД 15» (США)	80
9. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	«Philips НД 15» (США)	160
Общее количество обработанных единиц		2080

Статистическая обработка данных

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows, «Statistica 6.0». На предварительном этапе оценивалась нормальность распределения сравниваемых параметров по критерию Колмогорова-Смирнова и равенство генеральных дисперсий в группах по F-критерию Фишера. Значимость различий определялась по параметрическим критериям проверки гипотез t-критерию Стьюдента. Если характер распределения отличался от нормального, применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов) использовали непараметрический критерий хи-квадрат, а в случае малой численности вариантов в группе – точный критерий Фишера.

Для выявления взаимосвязи между качественными признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Данные в тексте и таблицах для выборок с нормальным распределением представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение; для выборок с распределением, отличающимся от нормального. Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез равен 0,05.

Глава 3. Клинико-анамнестическая характеристика и результаты лабораторно-инструментального обследования детей, родившихся у матерей с сахарным диабетом 1 типа, в периоде новорожденности

3.1 Основные демографические характеристики и особенности течения беременности и родов у матерей с сахарным диабетом 1 типа на фоне современных методов лечения

Возраст женщин на момент родоразрешения составил $27,8 \pm 4,55$ лет (от 19 до 41 года). Из числа наблюдаемых 5 матерей имели возраст 19-20 лет (8,3%), 10 матерей в возрасте 21-25 лет (16,6%), 29 женщин были в возрасте 26-30 лет (48,3%), 15 женщин – 31-40 лет (25%), и 1 женщина - 41 год (1,6%).

Средний возраст манифестации сахарного диабета составил $18,4 \pm 7,2$ лет (от 4 до 36 лет), средняя длительность заболевания – $8 \pm 4,3$ лет (от 0 до 28 лет), в том числе от 0 до 2 лет – 1 женщина (1,6%), 2-5 лет – 10 женщин (20%), 5-10 лет – 38 женщин (63,3%), более 10 лет – 9 женщин (15%). В двух случаях (3,3%) - более 25 лет.

У всех матерей анализировали уровень гликозилированного гемоглобина на момент наступления беременности. За нормальный уровень гликированного гемоглобина принимали $<6,5\%$, что свидетельствовало о состоянии компенсации сахарного диабета.

Только у 6 пациенток (10%) из 60 уровень гликозилированного гемоглобина был $<6,5\%$. У 12 женщин (21,6%) гликозилированный гемоглобин был 6,5-7,0%. И у 41 женщины (68,3%) гликозилированный гемоглобин превышал 7,5% .

Поздние осложнения диабета имели 90% (54 из 60) пациенток. Частота и структура диабетических осложнений у матерей представлена в таблице (табл. 3).

Таблица 3 - Структура и частота осложнений сахарного диабета 1 типа у матерей наблюдаемых детей (Абс., %)

Наименования осложнений	количество матерей (n=60)	
	абс	%*
Диабетическая ретинопатия	52	86,6
- непролиферативная	36	69,2
- препролиферативная	6	11,5
- пролиферативная	10	19,2
Диабетическая нефропатия	52	86,6
- микроальбуминурия	35	67,3
- протеинурия	7	13,4
Диабетическая нейропатия	49	81,6
- периферическая	45	91,8
- автономная (кардиоваскулярная форма)	3	6,1
- автономная (гастроинтестинальная форма)	2	4,0

* Общее число случаев превышает 100% из-за выявления нескольких осложнений у одной пациентки.

У матерей наблюдаемых нами детей примерно с одинаковой частотой выявлялись такие осложнения сахарного диабета как диабетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия. Более 80% женщин имели все осложнения диабета.

Женщины с СД 1 типа получали препараты инсулина разными способами. 20 женщин находились на помповой инсулинотерапии (33,3%), остальные 40 получали многократные подкожные инъекции инсулина (66,6%). При анализе основных демографических характеристик и течения сахарного диабета 1 типа у женщин при разных способах введения инсулина и приблизительно одинаковому уровню гликозилированного гемоглобина были получены следующие данные.

Таблица 4 - Сравнение демографических характеристик у женщин с одинаковым уровнем гликозилированного гемоглобина и различным способом введения инсулина

Параметр	Постоянная подкожная инфузия инсулина (n=20) Me [25; 75], n (%)	Множественные инъекции инсулина (n = 40) Me [25; 75], n (%)	p
Возраст, лет	29 [26; 30]	26 [24; 28]	>0,05
Длительность сахарного диабета, лет	10 [6; 13]	7 [3; 9]	>0,05
Возраст дебюта сахарного диабета, лет	18 [15; 21]	19 [12; 22]	>0,05
Диабетическая ретинопатия	10 (76,9)	15 (83,3)	>0,05
Диабетическая нефропатия	9 (69,2)	16 (88,9)	>0,05
Диабетическая нейропатия	10 (76,9)	12 (70,8)	>0,05
Суточная доза инсулина, ед/кг/сутки	0,8 [0,7; 0,9]	0,8 [0,6; 1,0]	>0,05
Гликированный гемоглобин, % (1 триместр)	6,6 [5,9; 7,7]	6,4 [6,1; 7,7]	>0,05
Гликированный гемоглобин, % (2 триместр)	6,3 [5,8; 7,0]	6,4 [5,9; 7,2]	>0,05
Гликированный гемоглобин, % (3 триместр)	6,1 [5,8; 6,5]	6,1 [5,8; 6,6]	>0,05
Индекс массы тела до беременности, кг/м ²	22,6 [19,3; 23,7]	22,9 [22,1; 27,2]	>0,05
Прибавка веса за беременность, кг	11,0 [11,0; 15,0]	11,0 [8,5; 14,5]	>0,05
Преэклампсия	4 (30,8)	5 (27,8)	>0,05
Срок родов, недель	37,0 [35,5; 37,5]	36,0 [35,5; 37,5]	>0,05

Продолжение таблицы 4

Преждевременные роды (<37 недель)	10 (46,2)	27 (66,7)	>0,05
Кесарево сечение	20 (100,0)	40 (100,0)	>0,05

Представленные данные показывают, что по своим демографическим характеристикам, частоте и характеру осложнений СД у женщин с разным способом введения инсулина, достоверных различий не получено.

Таблица 5 - Структура экстрагенитальной патологии у матерей обследованных детей (Абс., %)

Класс заболеваний по МКБ 10	Матери с СД 1 типа (n=60)		Матери детей группы сравнения (n=20)		p
	абс	%	абс	%	
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	3	5	3	15	p=0,073
Класс III. Болезни крови и кроветворных органов	8	13,33	6	30	p=0,068
Генетическая тромбофилия	6	10	1	5	<u>p=0,003</u>
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (гипотиреоз)	17	28,33	1	5	<u>p=0,009</u>
Класс IX. Болезни системы кровообращения	6	10	4	20	p=0,05
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	6	10	5	25	p=0,067

Из сопутствующей патологии у матерей, больных СД 1 типа чаще, чем у матерей без диабета, выявлялись такие заболевания, как генетическая тромбофилия, гипотиреоз вследствие аутоиммунного тиреоидита.

При анализе течения беременности у матерей, наблюдаемых нами, установлено, что у матерей детей основной группы в 100% случаев она протекала патологически. Характеристика течения беременности у матерей наблюдаемых детей представлена в таблице (таблица 6).

У матерей с сахарным диабетом 1 типа достоверно чаще регистрировалась угроза прерывания беременности и урогенитальные инфекции, регрессирующая беременность. По остальным показателям достоверных различий в группах найдено не было.

При анализе частоты осложнений беременности в сопоставлении со способом введения инсулина матерям, достоверных различий не найдено. Основным осложнением беременности являлась преэклампсия, которая при использовании инсулиновой помпы выявлялась у 30,8% женщин, а у женщин с множественными инъекциями инсулина в 27,85 случаев ($p > 0,05$).

На протяжении беременности у 91,2% матерей наблюдались гипогликемии, в то же время в 89,4% случаев наблюдалась и гипергликемия. Оба этих состояния являлись факторами риска осложненного течения неонатального периода у детей.

Таблица 6 - Характеристика течения настоящей беременности в исследуемых группах (абс., %)

Акушерский анамнез	Матери с СД 1 типа (n=60)		Матери детей группы сравнения (n=20)		p
	абс	%	абс	%	
Угроза прерывания беременности	11	18,33	3	15	<u>p=0,049</u>
Преэклампсия различной степени тяжести	23	38,33	11	55	p=0,074
ОРВИ во время беременности	12	20	5	25	p=0,088
Кольпит во время беременности	8	13,33	4	20	p=0,079
ХВМИ	16	26,66	3	15	<u>p=0,039</u>
Предшествующие выкидыши	14	23,33	4	20	p=0,078
Бесплодие	8	13,33	4	20	p=0,098
Регрессирующая беременность	4	6,66	1	5	p=0,09
Маловодие	1	1,66	2	10	p=0,89
Многоводие	12	20	4	20	p=0,99
Беременность протекала без патологии	0	0	4	20	-

Родоразрешение матерей с сахарным диабетом 1 типа в 63,3% случаев было преждевременным в сроке 32-36 недель, остальные 36,6% были родоразрешены в сроке доношенной беременности.

Все женщины из основной группы были родоразрешены с помощью операции кесарево сечение. Способ введения инсулина матерям существенно не влиял на способ родоразрешения. При использовании инсулиновой помпы

недоношенными родились 46,2% детей, при использовании множественных инъекций инсулина – в 66,7% ($p>0,05$).

Показания для оперативного родоразрешения представлены в таблице (таблица 7).

У каждой третьей женщины показаниями для оперативного родоразрешения являлись осложнения сахарного диабета, что составило 35,0% . Из акушерских причин в 25,0% показанием к кесареву сечению являлось предыдущее оперативное родоразрешение, в 18,3% - «незрелые» родовые пути, в 13,3% - хроническая фетоплацентарная недостаточность. В отдельных случаях роды способом операции кесарево сечение были произведены по причине гипоксии плода, отслойки плаценты или краевого предлежания плаценты.

Таблица 7 - Показания для оперативного родоразрешения матерей с СД 1 типа (Абс., %)

Показания	Матери с СД 1 типа (n=60)	
	Абс.	%
Осложнения СД (в том числе ДФ)	21	35,0
Рубец на матке	15	25,0
«Незрелые» родовые пути	11	18,33
ХФПН	8	13,33
Гипоксия плода	2	3,33
Отслойка плаценты	2	3,33
Краевое предлежание плаценты	1	1,66

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что взятые нами под наблюдение дети рождались в результате осложненного течения беременности и родов, а способ введения инсулина не влиял на характер течения беременности и родов.

3.2 Особенности течения неонатального периода у детей от матерей с СД 1 типа

Среди взятых под наблюдение новорожденных было 31 девочка (51,66%) и 29 мальчиков (48,33%).

Признаки ДФ были выявлены у 40 детей (66,66%). Тяжесть ДФ представлена на рисунке 3.

При анализе тяжести ДФ установлено, что у большинства детей она оказалась умеренно выраженной (55%). У 13,2% детей диагностирована ДФ тяжелой степени. У 20 детей (33,3%) ее признаки отсутствовали.

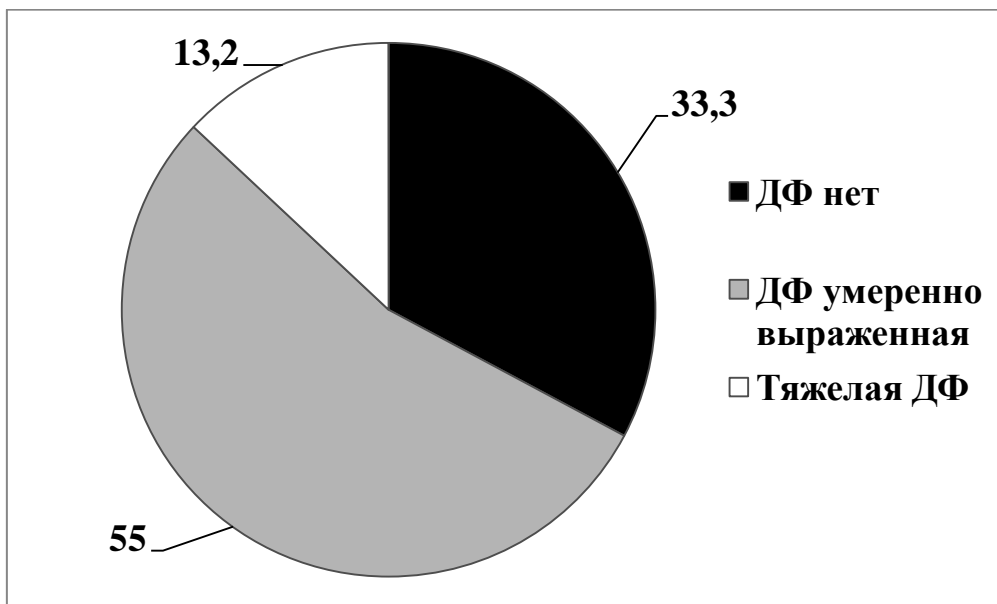


Рисунок 3 - Распределение детей по тяжести диабетической фетопатии (%)

При сопоставлении полученных результатов по частоте выявленной ДФ со степенью компенсации СД у матери были получены следующие данные (таблица 8).

Таблица 8 - Частота и тяжесть ДФ у новорожденных при различной степени компенсации СД у матери (абс., %)

Уровень гликозилированного гемоглобина у женщины	Дети от матерей с СД 1 типа (n=60)						p
	ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)		
	1		2		3		
	абс	%	Абс	%	Абс	%	
<6,5% (n=6)	4	20	2	6	0	0	-
6,5-7,0% (n=9)	6	30	6	18,15	1	5	<u>p_{1-3, 2-3}=0,04</u>
>7,0% (n=41)	10	50	25	75,75	6	30	p ₁₋₃ =1 <u>p₂₋₃=0,037</u>

Представленные данные свидетельствуют о том, что при компенсированном состоянии сахарного диабета при беременности у большинства детей ДФ не выявлялась, а в единичных случаях она имела среднюю тяжесть. При уровне гликозилированного гемоглобина от 6,5 до 7,0% (состояние субкомпенсации) ДФ легкой и средней тяжести либо ее отсутствие обнаруживались с одинаковой частотой. В единичном наблюдении найдена тяжелая ДФ. При уровне гликозилированного гемоглобина более 7% (состояние декомпенсации) подавляющее большинство детей имели признаки ДФ средней и тяжелой степени.

При анализе данных, найдена прямая заметная корреляционная связь по уровню гликозилированного гемоглобина у матери и наличию признаков диабетической фетопатии у новорожденного, которая составила $r=0,56$, $p=0,033$. Таким образом, чем выше были показатели гликозилированного гемоглобина на момент наступления беременности у матери, тем чаще наблюдались признаки диабетической фетопатии у новорожденного с более тяжелой степенью.

При анализе данных, найдена прямая заметная корреляционная связь по стажу сахарного диабета у матери и тяжести диабетической фетопатии у новорожденного, которая составила $r=0,564$, $p=0,023$.

Вышеописанные корреляции доказывают, что длительность и тяжесть течения сахарного диабета у матери существенно влияет на внутриутробное развитие плода и обуславливает тяжесть состояния новорожденного ребенка.

Матери наблюдаемых детей основной группы получали инсулин различными способами: множественными подкожными инъекциями и с помощью инсулиновой помпы.

Частота выявления ДФ у новорожденных при разных способах введения инсулина матерям различна.

Нами сопоставлена частота и тяжесть формирования диабетической фетопатии со способом введения инсулина у матери. Результаты представлены в таблице (таблице 9).

Также установлена прямая заметная корреляционная связь между тяжестью ДФ и способом инсулинотерапии ($r=0,067$, $p=0,024$).

Таблица 9 - Частота и тяжесть ДФ у наблюдаемых детей в зависимости от способа введения инсулина у матери (Абс.,%)

Степень тяжести ДФ		Способ введения инсулина		p
		Инсулиновая помпа (n=20)	Множественные инъекции (n=40)	
ДФ нет (n=20)	Абс.	9	11	0,07
	%	45	55	
ДФ средней тяжести (n=33)	Абс.	11	22	<u>0,03</u>
	%	33,3	66,6	
ДФ тяжелой степени (n=7)	Абс.	0	7	<u>0,0001</u>
	%	0	100	

Из анализируемых данных видно, что при многократных подкожных инъекциях инсулина частота ДФ легкой и среднетяжелой степени в 2 раза превышает аналогичный показатель при помповой инсулинотерапии. Также регистрировались случаи ДФ тяжелой степени. При помповой инсулинотерапии случаев тяжелой ДФ не было. Таким образом, установлена

прямая умеренная корреляционная связь между способом введения инсулина и частотой ДФ ($r=0,33$, $p=0,041$).

Постоянное подкожное введение инсулина с помощью помпы предотвращает колебания сахара в сыворотке крови беременной женщины от гипогликемии до гипергликемии, уменьшая таким образом влияние на плод.

Нами проанализирована исходная оценка по шкале Апгар у наблюдаемых детей (табл. 10).

Таблица 10 - Средняя оценка по шкале Апгар у наблюдаемых детей ($M \pm \delta$)

Основная группа						Группа сравнения (n=20)		p	
ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)					
1		2		3		4			
1 мин	5 мин	1 мин	5 мин	1 мин	5 мин	1 мин	5 мин	1 мин	5 мин
6,4±	7,64±	5,61±	6,41±	5,34±	6,38±	5,75±	7,15±	$p_{1-4}=0,47$	$p_{1-4}=0,71$
0,51	0,71	0,78	0,61	0,7	0,5	0,91	0,36	$p_{2-4}=0,32$	$p_{2-4}=0,34$
								$p_{3-4}=0,2$	$p_{3-4}=0,17$

Средняя оценка по Апгар на 1 и 5 минуте жизни у детей основной и сравнительной группы достоверно не различались.

Представленные данные показывают, что тяжелой асфиксии при рождении у детей основной и сравнительной группы не регистрировалось. Однако качественный анализ выявил, что большинство детей от женщин с СД 1 типа рождались в состоянии асфиксии средней тяжести, что достоверно различалось с детьми группы сравнения, но на 5 минуте жизни практически 90% детей имели оценку по шкале Апгар 7 баллов и выше. Способ введения инсулина матерям существенно не влиял на тяжесть асфиксии при рождении. Так, при использовании инсулиновой помпы частота выявления асфиксии составляла 69,2%, при многократных инъекциях инсулина – 67,7% ($p>0,05$).

Таблица 11 - Распределение новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 минуте (абс.,%)

Тяжесть асфиксии	Дети от матерей с СД 1 типа (n=60)		Группа сравнения (n=20)		p
	абс	%	абс	%	
Оценка по Апгар на 1 минуте					
1-3 балла (тяжелая асфиксия)	0	0	0	0	-
4-6 баллов (асфиксия средней тяжести)	37	61,6	6	30,0	<u>p=0,001</u>
7 и более баллов (умеренная асфиксия)	23	38,4	14	70,0	<u>p=0,001</u>
Оценка по Апгар на 5 минуте					
4-6 баллов (асфиксия средней тяжести)	7	11,6	2	10,0	<u>p=0,018</u>
7 и более баллов (умеренная асфиксия)	53	88,3	18	80,0	p=0,09

Синдром дыхательных нарушений при рождении выявлен у 45 (75%) детей, родившихся у матерей с СД 1 типа. В группе сравнения этот показатель достоверно был ниже: таких детей было 5 человек, что составило 25% (p=0,005). Высокая частота развития РДС у детей от матерей с недостаточно контролируемым течением СД обусловлена фетальной гиперинсулинемией, которая влияет на созревание легочного сурфактанта. Происходит блокирование индуцированного действия кортизола на пневмоциты II порядка, которые продуцируют сурфактант, в результате чего снижается производство фосфатидилхолина. Также нарушается преобразование глицерол-3-фосфата в пируват и ацетил-КоА, что также негативно влияет на синтез фосфолипидов [3]. В то же время, большинство детей от матерей с СД 1 типа были недоношенными. Вследствие чего наблюдается отставание морфо-функционального созревания структур ЦНС, что сопряжено с нарушением центральной регуляции внешнего дыхания.

В связи с наличием дыхательной недостаточности части детей проводилась респираторная поддержка (табл. 12).

Таблица 12 - Характеристика респираторной поддержки проводимой детям (Абс.,%)

Вид респираторной поддержки	Дети от матерей с СД 1 типа (n=60)						Группа сравнения (n=20)		p
	ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)				
	1		2		3		4		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
ИВЛ	0	0	2	6,0	2	28,5	2	10	$p_{1-4}=0,94$ $p_{2-4}=0,81$ $p_{3-4}=0,04$
CPAP	3	15	8	24,2	7	100	1	5	$p_{1-4}=0,048$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,0001$

По частоте проведения ИВЛ найдены достоверные различия в исследуемых группах детей. Детям от матерей с СД 1 типа достоверно чаще проводилась ИВЛ в группе с ДФ тяжелой степени, что обусловлено большей незрелостью легочного сурфактанта ввиду декомпенсированного течения диабета у матери. Проведение респираторной поддержки методом CPAP достоверно чаще проводилось у всех детей основной группы.

Так как дети основной и сравнительной групп рождались как в недоношенном, так и в доношенном сроке, нами проанализирована характеристика респираторной поддержки в зависимости от доношенности новорожденных детей.

При анализе полученных данных в основной группе ИВЛ проводилось достоверно чаще у доношенных детей. В группе сравнения ИВЛ проводилась только у недоношенных детей. Респираторная поддержка методом CPAP проводилась достоверно чаще в основной группе независимо от срока гестации при рождении.

Таблица 13 - Характеристика респираторной поддержки проводимой доношенным и недоношенным детям (Абс.,%)

Вид респираторной поддержки	Дети от матерей с СД 1 типа (n=60)				Группа сравнения (n=20)				p
	Недоношенные (n=38)		Доношенные (n=22)		Недоношенные (n=13)		Доношенные (n=7)		
	1		2		3		4		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
ИВЛ	2	5,2	2	9,0	2	15,3	0	0	$p_{1-3}=0,94$ $p_{2-4}=0,0004$
СРАР	12	31,5	6	27,2	1	7,6	0	0	$p_{1-3}=0,038$ $p_{2-4}=0,0001$

Таким образом, независимо от доношенности детей, родившихся у женщин с СД 1 типа, им чаще требуется ИВЛ и респираторная поддержка, чем детям из группы сравнения, что говорит о незрелости системы сурфактанта в связи с осложненным течением СД.

Применение сурфактанта («Куросурф») в рекомендованной дозировке проведено 3 детям из основной группы (5%) и 1 из группы сравнения (5%). При сопоставлении частоты респираторного дистресс-синдрома и необходимости проведения респираторной поддержки детям со способом введения инсулина матери достоверных различий не получено ($p>0,05$).

Проанализированы средние антропометрические показатели при рождении у наблюдаемых детей (табл. 14).

Таблица 14 - Средние антропометрические показатели при рождении у наблюдаемых детей ($M\pm\delta$)

Показатель	Дети от женщин с сахарным диабетом 1 типа (n=60)				Группа сравнения (n=20)	p
	Все дети (n=60)	ДФ нет (n=20)	ДФ средней тяжести (n=33)	ДФ тяжелая (n=7)		
	1	2	3	4		
Масса тела (г)	3003± 645,57	2814± 544,28	2916± 567,38	3013± 322,56	2,398± 305,89	<u>p₁₋₅=0,017</u> p ₂₋₅ =0,061 p ₃₋₅ =0,059 <u>p₄₋₅=0,021</u>
Длина тела (см)	48,0± 3,59	47,71± 3,4	47,78± 2,98	48,29± 1,34	46,25± 2,02	<u>p₁₋₅=0,042</u> p ₂₋₅ =0,06 p ₃₋₅ =0,06 <u>p₄₋₅=0,046</u>
Окружность головы (см)	33,1± 1,99	32,48± 1,85	33,17± 1,45	33,17± 1,7	31,7± 1,21	<u>p₁₋₅=0,044</u> p ₂₋₅ =0,061 p ₃₋₅ =0,06 p ₄₋₅ =0,06
Окружность груди (см)	32,97± 2,37	32,59± 1,22	32,87± 1,8	33,81± 1,67	30,85± 1,34	<u>p₁₋₅=0,048</u> p ₂₋₅ =0,07 p ₃₋₅ =0,07 <u>p₄₋₅=0,049</u>

Данные антропометрических показателей выявили достоверные различия, свидетельствующие о наличии более высоких массо-ростовых показателей в основной группе, что является основным осложнением СД у матери – макросомией плода. Тяжелая ДФ при рождении повлекла за собой достоверные различия с группой сравнения по всем массо-ростовым показателям. Однако, вся основная группа новорожденных также достоверно превышала данные показатели группы сравнения.

Индивидуальные особенности физического развития у наблюдаемых новорожденных (табл. 15).

Таблица 15 - Индивидуальные особенности физического развития наблюдаемых детей (абс., %)

Оценка	Дети от женщин с сахарным диабетом 1 типа (n=60)						Группа сравнения (n=20)		P
	ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)				
	1		2		3		4		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Физическое развитие соответствует сроку гестации	13	65	0	0	0	0	14	70,0	-
Макросомия	4	20	29	87,9	5	71,4	2	10,0	$p_{1-4}=0,05$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,001$
Задержка внутриутробного роста плода	3	15	4	12,1	2	28,6	4	20,0	$p_{1-4}=0,65$ $p_{2-4}=0,68$ $p_{3-4}=0,047$

Представленные данные показывают, что среди детей основной группы лишь в 21,6% случаев физическое развитие соответствовало сроку гестации. Большинство детей имели макросомию, т.е. гипертрофическую форму ДФ. Часть детей имели задержку внутриутробного развития, т.е. гипопластическую форму ДФ. Макросомия является итогом гипергликемии и гиперинсулинизма у плода в результате материнской гипергликемии после 20 недель гестации у матери. Причиной задержки внутриутробного развития являются выраженные сосудистые осложнения СД у матери, которые способствуют недостаточному поступлению питательных веществ и кислорода к плоду, приводя к нарушению роста.

В группе сравнения картина была противоположной. У подавляющего большинства детей физическое развитие соответствовало сроку гестации. Макросомия обнаружена в единичных случаях. Количество детей с СЗРП достоверно не различалось с детьми группы сравнения.

При сопоставлении частоты выявления макросомии со способом введения инсулина у матери выявлены достоверные различия. Так, при использовании матерью инсулиновой помпы, макросомия выявлялась у 30,8% детей, а при многократных инъекциях инсулина – у 72,15 детей ($p=0,025$).

Таблица 16 - Структура неврологической патологии у новорожденных детей (Абс.,%)

Наименование патологии		Дети от женщин с сахарным диабетом 1 типа (n=60)						Группа сравнения (n=20)		p
		ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)				
		1		2		3		4		
		Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
ГИПЦНС	Ишемии нет	3	5	2	3,33	1	1,6	0	0	$p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,001$
	ЦИ I	1	1,66	5	8,33	1	1,66	2	10	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=0,84$ $p_{3-4}=0,9$
	ЦИ II	13	21,66	25	41,66	0	0	16	80	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=0,69$ $p_{3-4}=0,9$
	ЦИ III	1	1,66	2	3,33	6	10	2	10	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=0,9$ $p_{3-4}=1$
Церебральные кровоизлияния	ВЖК I	6	10	5	8,33	1	1,66	2	10	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=0,8$ $p_{3-4}=0,9$
	ВЖК II	0	0	0	0	1	1,66	0	0	$p_{3-4}=0,0001$

Из представленных данных видно, что как и у детей из основной, так и из сравнительной групп с наибольшей частотой выявлялась церебральная ишемия II степени. Статистически достоверные различия наблюдались только по ВЖК

II степени: они чаще регистрировались у детей от женщин с СД 1 типа, чем в группе сравнения ($p=0,0001$).

Проанализирована структура заболеваний неонатального периода у наблюдаемых детей, которая представлена в таблице (табл. 17).

Таблица 16 - Структура заболеваемости у наблюдаемых новорожденных детей (Абс.,%)

Показатель	Дети от женщин с сахарным диабетом 1 типа (n=60)						Группа сравнения (n=20)		p
	ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)				
	1		2		3		4		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Дыхательные расстройства, в т.ч. пневмонии	11	55	23	69,6	6	85,7	11	55	$p_{1-4}=0,09$ $p_{2-4}=0,032$ $p_{3-4}=0,002$
Гипербилирубинемии	5	25	20	60,6	3	42,8	15	75	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=0,09$ $p_{3-4}=0,87$
Нарушение колонизации кишечника	4	20	13	39,39	5	71,4	8	40	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=0,09$ $p_{3-4}=0,0032$
Анемия	1	5	6	18,18	1	14,2	5	25	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=0,89$ $p_{3-4}=0,77$

Представленные данные показывают, что у детей, родившихся у женщин с СД 1 типа, наиболее часто регистрировался синдром дыхательных расстройств, в том числе осложненных пневмонией ($p<0,05$). Также отмечается нарушение колонизации кишечника достоверно чаще в группе детей с тяжелой ДФ ($p=0,0032$).

Обращает на себя внимание, что в группе детей, матери которых получали инсулин с помощью инсулиновой помпы, частота гипербилирубинемии была достоверно ниже, чем при многократных инъекциях инсулина (у 23,0% и у 72,2% соответственно, $p=0,02$).

Движение наблюдаемых детей по педиатрическим отделениям НИИ ОММ представлено в таблице 18.

Таблица 18 - Циркуляция детей по отделениям НИИ ОММ (Абс.,%)

Отделение	Дети от женщин с сахарным диабетом 1 типа (n=60)						Группа сравнения (n=20)		p
	ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)				
	1		2		3		4		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
ПИН	20	100	25	75,8	1	14,3	16	80	$p_{1-4}=0,05$ $p_{2-4}=0,072$ $p_{3-4}=0,9$
ОРИТН	0	0	8	24,3	6	85,7	4	20	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=0,042$ $p_{3-4}=0,001$
ОПННД	14	70	32	96,9	7	100	16	80	$p_{1-4}=0,074$ $p_{2-4}=0,032$ $p_{3-4}=0,001$
ОННД	6	30	1	3,0	0	0	4	20	$p_{1-4}=0,67$ $p_{2-4}=0,9$ $p_{3-4}=0,99$

Анализируя представленные данные выявлено, что в отделение реанимации и интенсивной терапии поступали дети с тяжелой степенью диабетической фетопатии с последующим переводом в отделение патологии новорожденных. Группа детей со умеренной степенью фетопатии проходили через отделение реанимации и палаты интенсивного наблюдения в большей

степени. Дети, родившиеся без признаков диабетической фетопатии, в 30% случаев были выписаны из послеродового отделения, а в 70% случаев переводились в отделение патологии новорожденных. Средняя продолжительность госпитализации новорожденных основной группы составляла $16,78 \pm 9$ дней (от 6 до 40 дней). Средняя продолжительность пребывания в стационаре детей из группы сравнения составила $12,34 \pm 7$ дней (от 4 до 31 дня). Продолжительность пребывания детей основной группы в стационаре прямо умеренно коррелировала с тяжестью ДФ при рождении ($r=0,57$, $p=0,044$).

3.3 Результаты лабораторно-инструментального обследования детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа, в периоде новорожденности

Частота выявленной гипогликемии при рождении у наблюдаемых детей представлена в таблице (табл. 19).

Таблица 19 - Частота выявления гипогликемий при рождении у наблюдаемых детей (Абс.,%)

Уровень глюкозы в сыворотке крови	Дети от женщин с сахарным диабетом 1 типа (n=60)						Группа сравнения (n=20)		p
	ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)				
	1		2		3		4		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Нормогликемия	10	50	7	21,2	0	0	12	60	$p_{1-4}=0,074$ $p_{2-4}=0,034$ $p_{3-4}=0,017$
Гипогликемия	10	50	26	78,8	7	100	8	40	$p_{1-4}=0,061$ $p_{2-4}=0,037$ $p_{3-4}=0,012$

У детей из основной группы гипогликемия регистрировалась достоверно чаще, чем у детей из группы сравнения. При этом частота регистрации

гипогликемии возрастает при увеличении тяжести ДФ. У детей из группы сравнения ситуация была противоположной. Большинство из них имели нормогликемию при рождении, а гипогликемия выявлялась достоверно реже.

Динамика гликемии на протяжении раннего неонатального периода представлена в таблице (табл. 20).

Таблица 20 - Динамика гликемии у наблюдаемых детей на протяжении раннего неонатального периода ($M \pm \delta$)

Уровень гликемии (ммоль/л)	Дети от женщин с сахарным диабетом 1 типа (n=60)			Группа сравнения (n=20)	p
	ДФ нет (n=20)	ДФ средней тяжести (n=33)	ДФ тяжелая (n=7)		
	1	2	3		
При рождении до ИТ	2,3 \pm 0,21	2,29 \pm 0,2	1,7 \pm 0,13	2,7 \pm 0,4	p ₁₋₄ =0,06 p₂₋₄=0,034 p₃₋₄=0,002
3 сутки	4,08 \pm 1,12	4,4 \pm 0,89	6,7 \pm 1,6	3,68 \pm 1,1	p ₁₋₄ =0,07 p ₂₋₄ =0,08 p ₃₋₄ =0,09
5 сутки	3,9 \pm 1,14	3,6 \pm 1,2	4,3 \pm 1,4	3,8 \pm 1,1	p ₁₋₄ =0,09 p ₂₋₄ =0,09 p ₃₋₄ =0,79

Достоверные различия по уровню гликемии выявлены у детей с признаками ДФ средней и тяжелой степени по отношению к группе сравнения, что является основным показателем внутриутробно перенесенных нарушений обмена глюкозы у матери. Уровень гликемии при рождении у детей без признаков ДФ достоверно не различался с таковым у детей из группы сравнения. Уровень глюкозы в крови нормализовался к 3 суткам у детей из основной группы и не различался с показателями детей из группы сравнения на протяжении раннего неонатального периода. Достоверных различий по уровню гликемии у детей при рождении в зависимости от режимов введения инсулина

у матерей не получено ($p > 0,05$). Уровень С-пептида у наблюдаемых детей при рождении представлен в таблице (табл. 21).

Таблица 21 - Уровень С-пептида при рождении у наблюдаемых детей
($M \pm \delta$)

Показатель	Дети от женщин с сахарным диабетом 1 типа (n=60)			Группа сравнения (n=20)	p
	ДФ нет (n=20)	ДФ средней тяжести (n=33)	ДФ тяжелая (n=7)		
	1	2	3		
С-пептид, нг/мл	0,43±0,07	0,53 ±0,13	0,68 ±0,14	0,22 ±0,06	$p_{1-4}=0,049$ $p_{2-4}=0,043$ $p_{3-4}=0,021$

Представленные данные показывают, что у детей, родившихся у женщин с СД 1 типа, независимо от отсутствия или наличия ДФ, уровень С-пептида достоверно превышал таковой у детей группы сравнения ($p < 0,01$), хотя был несколько ниже нормы (0,78-1,89 нг/мл). Это связано с гиперинсулинизмом у детей основной группы в ответ на чрезмерные поступления глюкозы плоду через плаценту при гипергликемии у матери. Результаты биохимического исследования крови на 5-7 сутки жизни у наблюдаемых детей представлены в таблице (табл. 22).

Таблица 22 - Результаты биохимического исследования крови на 5-7 сутки жизни у наблюдаемых детей ($M \pm \sigma$)

Показатель	Дети от женщин с сахарным диабетом 1 типа (n=60)			Группа сравнения (n=20)	p
	ДФ нет (n=20)	ДФ средней тяжести (n=33)	ДФ тяжелая (n=7)		
	1	2	3		
Общий белок	50,2±6,9	52,2±5,1	50,0±5,4	50,1 ± 5,1	p ₁₋₄ =0,09 p ₂₋₄ =0,069 p ₃₋₄ =0,09
Холестерин	3,26±0,4	3,76±0,6	4,04±0,6	3,4 ± 0,4	p ₁₋₄ =0,089 <u>p₂₋₄=0,041</u> <u>p₃₋₄=0,034</u>
Триглицериды	0,75±0,7	0,83±0,08	0,89±0,06	0,67 ± 0,14	p ₁₋₄ =0,07 <u>p₂₋₄=0,043</u> <u>p₃₋₄=0,039</u>
Лipoproteиды высокой плотности	1,06±0,12	1,14±0,17	1,20±0,14	1,00 ± 0,1	p ₁₋₄ =0,071 p ₂₋₄ =0,064 p ₃₋₄ =0,052
Лipoproteиды низкой плотности	1,5±0,15	1,9±0,3	1,98±0,3	1,52 ± 0,17	p ₁₋₄ =0,09 <u>p₂₋₄=0,049</u> <u>p₃₋₄=0,037</u>
АСТ	67,88±14,4	56,8±11,9	62,1±15,1	58,8 ± 10,5	p ₁₋₄ =0,065 p ₂₋₄ =0,081 p ₃₋₄ =0,067
АЛТ	47,8±12,7	48,1±13,4	52,3±14,2	45,1 ± 11,12	p ₁₋₄ =0,071 p ₂₋₄ =0,064 <u>p₃₋₄=0,049</u>

Из представленных данных видно, что наблюдаемые новорожденные имели склонность к гипопропротеинемии, что характерно для недоношенных детей. По уровню аминотрансфераз анализируемые группы детей также не различались.

Заслуживает внимание липидный спектр сыворотки крови. Так, содержание триглицеридов у детей с признаками ДФ было достоверно выше

($p < 0,01$). Триглицериды синтезируются в печени из углеводов, являются эндогенными жирами, «депо жира» и основной составляющей жировой ткани младенцев. Возможно, повышенное содержание триглицеридов у детей с ДФ, было связано с высоким уровнем гликемии. Выявляется прямая заметная корреляционная связь между уровнями содержания в плазме крови С-пептида и триглицеридов ($r=0,51$, $p=0,034$).

Содержание холестерина у детей было достоверно выше в группе детей с признаками ДФ, но укладывалось в пределы нормативных значений. По содержанию липопротеинов высокой плотности достоверных различий в анализируемых группах новорожденных не получено. Липопротеины высокой плотности являются наименьшими по размеру, транспортируют холестерин из периферических тканей в печень, при этом легко проникает в стенку артерий и легко ее покидает, таким образом, не является атерогенным.

У детей с признаками ДФ нами обнаружены достоверно высокое содержание липопротеинов низкой плотности ($p < 0,01$). Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) в своем составе содержат небольшое количество триглицеридов и очень много холестерина. По своим размерам ЛПНП достаточно малы для того, чтобы проникнуть в стенку артерий. Однако, после окисления именно эти липопротеины легко задерживаются в стенке артерий, поэтому являются атерогенными. Таким образом, у наблюдаемых новорожденных с признаками ДФ, выявлен дисбаланс в липидном спектре крови с повышением атерогенной фракции.

Результаты УЗИ органов брюшной полости у наблюдаемых детей представлены в таблице (табл. 23).

Таблица 23 - Результаты УЗИ органов брюшной полости у наблюдаемых новорожденных (Абс., %)

Показатель	Дети от женщин с сахарным диабетом 1 типа (n=60)						Группа сравнения (n=20)		p
	ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)				
	1		2		3		4		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Гепатомегалия	3	5	5	8,33	1	1,66	1	5	$p_{1-4}=0,09$ $p_{2-4}=0,064$ $p_{3-4}=0,12$
Диффузные изменения в паренхиме печени	5	8,33	17	28,33	4	6,66	5	25	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=0,064$ $p_{3-4}=0,9$
Диффузные изменения в паренхиме ПЖЖ	1	1,66	7	11,66	3	5	1	5	$p_{1-4}=0,09$ $p_{2-4}=0,049$ $p_{3-4}=0,09$
Деформация ЖП	2	3,33	12	20	3	5	4	20	$p_{1-4}=0,7$ $p_{2-4}=0,09$ $p_{3-4}=0,08$
Пиелюктазия	3	5	15	25	2	3,33	2	10	$p_{1-4}=0,07$ $p_{2-4}=0,044$ $p_{3-4}=0,08$
Гиперэхогенность почек	0		1	1,66	1	1,66	0		$p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,001$

Из таблицы видно, что у детей с ДФ достоверно чаще регистрировались такие признаки как гепатомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени и поджелудочной железы, что свидетельствует о вовлечении указанных органов в патологический процесс внутриутробно. Так же у детей с ДФ достоверно чаще выявлялась пиелюктазия и деформация желчного пузыря.

Нами проанализированы результаты ультразвукового исследования сердца (Эхо-КГ) (табл. 24).

Таблица 24 - Результаты ЭХО-кардиографического исследования у наблюдаемых новорожденных (Абс., %)

Показатель	Дети от женщин с сахарным диабетом 1 типа (n=60)						Группа сравнения (n=20)		p
	ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)				
	1		2		3		4		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Дилатация камер сердца	0		4	6,66	1	1,66	0		<u>$p_{2-4}=0,001$</u> <u>$p_{3-4}=0,001$</u>
ФФК	0		8	13,33	3	5	2	10	$p_{1-4}=0,09$ <u>$p_{2-4}=0,044$</u> $p_{3-4}=0,08$
ДХЛЖ	8	13,33	19	31,66	5	8,33	7	35	$p_{1-4}=0,09$ $p_{2-4}=0,062$ $p_{3-4}=0,08$

Из таблицы видно, что частой находкой при проведении Эхо-КГ у новорожденных с ДФ являлись диспластические изменения сердца, что, вероятно, было связано с нарушениями закладки и дифференцировки структур сердца плода на фоне метаболических изменений связанных с СД у матери.

Отдельно проанализирована структура и частота врожденных пороков развития у новорожденных от женщин с СД 1 типа (табл. 25).

Представленные данные свидетельствуют о повышенной частоте ВПР у детей с признаками ДФ. Это связано с метаболическими нарушениями, в частности отсутствием компенсации СД и кетоацидоза в I триместре беременности.

Так, врожденный гидронефроз почек, врожденные пороки сердца достоверно чаще встречаются у детей с ДФ средней и тяжелой степени тяжести, однако киста печени выявлена у ребенка без признаков ДФ при рождении.

Таблица 25 - Структура и частота выявления врожденных пороков развития у детей от женщин с СД 1 типа (Абс., %)

Наименование пороков	Дети от женщин с СД 1 типа (n=60)						Группа сравнения (n=20)		p
	ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)				
	1		2		3		4		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Киста печени	0	0	1	3,03	0	0	0	0	<u>p₂₋₄=0,001</u>
Гидронефроз	1	5	0	0	0	0	0	0	<u>p₁₋₄=0,001</u>
Врожденные пороки сердца	0	0	5	15,1	1	14,2	1	5	p ₁₋₄ =0,9 <u>p₂₋₄=0,032</u> <u>p₃₋₄=0,04</u>

Для демонстрации клинического течения неонатальной адаптации и результатов лабораторно-инструментального обследования детей от женщин с СД 1 типа приводим клинический пример.

Женщина К., 33 лет, жительница Свердловской области. Поступила в сроке беременности 34 недели. Из анамнеза: 2 беременность (1 беременность закончилась операцией кесарево сечение, ребенок здоров). Страдает сахарным диабетом 1 типа (стаж 18 лет, манифестация сахарного диабета в 15 лет), гликозилированный гемоглобин на момент наступления беременности 7,8%, осложнения сахарного диабета в виде диабетической полинейропатии нижних конечностей, диабетической нефропатии, находилась на инсулинотерапии, суточная потребность в инсулине 65 ЕД. Имеется гипотиреоз. По данным УЗИ плода выявлены 2 признака диабетической фетопатии. В связи с нестабильностью гликемии, признаками диабетической фетопатии у плода, преждевременным разрывом плодного пузыря была родоразрешена в сроке 34 недели и 4 дня способом операции кесарево сечение.

Ребенок, девочка, массой 2720 гр, длиной 46 см, окружность головы 34 см, окружность груди 32 см. Оценка по шкале Апгар составила 5/7 баллов, Оценка по шкале Евсюковой 13 баллов, ИВЛ с рождения в течение 4 суток, затем респираторная поддержка методом МНСРАР в течение суток. По НСГ: церебральная ишемия 3 степени. По УЗИ внутренних органов: диффузные

изменения в паренхиме печени и поджелудочной железы. По ЭХО-КГ: дополнительные хорды в полости левого желудочка, аневризма межпредсердной перегородки. По рентгенографии органов грудной клетки: РДС.

Гликемия при рождении составила 1,6 ммоль/л, на 3 сутки 6,7 ммоль/л, на 5 сутки 3,6 ммоль/л. Уровень С-пептида при рождении – 0,57 нг/мл. По биохимическому анализу крови в возрасте 5 суток жизни определялись гиперхолестеринемия, повышенное содержание ЛПНП, гипербилирубинемия. Наблюдался с диагнозом: РДСН. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС тяжелой степени (церебральная ишемия III степени). Синдром новорожденного от женщины, страдающей сахарным диабетом 1 типа (диабетическая фетопатия 13 баллов). Неонатальная желтуха. Недоношенность 34 недели.

Ребенок был выписан домой из отделения патологии новорожденных на 25 сутки жизни.

Таким образом, на основании проведенных исследований нами установлено, что частота формирования ДФ у новорожденных от женщин с СД 1 типа зависит от степени компенсации сахарного диабета на момент наступления беременности и способа введения инсулина.

Учитывая, что сущность симптомокомплекса ДФ состоит в сочетании макросомии с диспропорцией телосложения и с замедленным развитием функциональных систем и расстройством гомеостаза, высокая частота таких состояний как респираторный дистресс-синдром, ППЦНС, гипербилирубинемия являются вполне закономерным явлением.

В периоде новорожденности у детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа, выявлены метаболические нарушения в виде высокой частоты гипогликемии и дислипидемии, сопровождающихся повышенным уровнем триглицеридов и липопротеинов низкой плотности у детей с признаками ДФ.

При инструментальном обследовании у детей как имеющих признаки ДФ, так и без них, выявлена повышенная частота врожденных пороков развития.

Глава 4. Особенности здоровья и результаты лабораторно-инструментального обследования детей первого года жизни, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа

4.1 Особенности физического развития и здоровья детей первого года жизни, родившихся у женщин с СД 1 типа

Нами проанализирована структура жалоб, предъявляемых матерями на первом году жизни детей (табл. 26).

Таблица 26 - Структура жалоб, предъявляемых матерями на первом году жизни детей (Абс, %)

Характеристика жалоб	Основная группа (n=60)				Группа сравнения (n=20)		p
	ДФ нет (n=20) *		ДФ (n=40) *				
	1		2		3		
	Абс.	%	Абс.	%	абс.	%	
Жалоб нет	8	13,3	5	8,3	12	60	p ₁₋₃ =0,46 p ₂₋₃ =0,34
Нарушения пищевого поведения, в том числе: Снижение аппетита	5	8,3	3	5	3	15	p ₁₋₃ =0,4 p ₂₋₃ =0,37
Избыточный аппетит	4	6,6	6	10	2	10	p ₁₋₃ =0,3 p ₂₋₃ =0,93
Избирательный аппетит	7	11,6	10	16,6	2	10	p ₁₋₃ =0,06 p₂₋₃=0,002
Отставание в физическом развитии	2	3,3	4	6,6	1	5	p ₁₋₃ =0,31 p₂₋₃=0,044
Отставание в формировании навыков статико-моторного развития	2	3,3	5	8,3	0	0	p₁₋₃=0,007 p₂₋₃=0,004
Рецидивирующие ОРЗ (в т.ч. осложнения)	6	10	9	15	5	25	p ₁₋₃ =0,61 p ₂₋₃ =0,48
Дисфункции кишечника и нарушения его колонизации	8	13,3	11	18,3	2	10	p ₁₋₃ =0,049 p₂₋₃=0,006

* Общее число наблюдений превышает 100% из-за выявления нескольких жалоб у одного пациента.

Представленные данные показывают, что лишь небольшое число матерей детей основной группы не предъявляет никаких жалоб. В группе сравнения таких женщин было 60% ($p < 0,01$).

Заслуживала внимания характеристика пищевого поведения. В небольшом количестве случаев как в основной, так и в сравнительной группе матери предъявляли жалобы на снижение аппетита. Обращали на себя внимание избыточность и избирательность аппетита, которые у детей основной группы регистрировались достоверно чаще ($p < 0,01$).

У детей с признаками ДФ избирательность аппетита выявлялась с наибольшей частотой. Она заключалась в изменении вкусовых предпочтений в виде отказа от относительно низкокалорийных фруктовых соков, фруктовых и монокомпонентных овощных пюре (кроме картофеля) и предпочтения в употреблении высококалорийных блюд, таких как каши, мясопродукты, пюре из картофеля.

Достоверно чаще у детей с признаками ДФ наблюдалось отставание в формировании навыков статико-моторного развития ($p < 0,01$), что согласуется с данными и других авторов.

Также обращает на себя внимание повышенная частота дисфункций кишечника и нарушение его колонизации у детей с ДФ ($p < 0,01$).

При анализе показателей физического развития наблюдаемых детей в 6 и 12 месяцев жизни были получены следующие данные (табл. 27 и 28).

Представленные данные показывают, что у детей, имевших при рождении среднетяжелую и тяжелую ДФ, показатели физического развития были достоверно выше, чем у детей из группы сравнения.

Дети с признаками ДФ при рождении к 6 месяцам жизни достоверно чаще имели большую массу тела, чем дети из группы сравнения. А к 12 месяцам они отличались не только по массе тела, но и по остальным показателям физического развития: росту, окружности головы и груди.

Таблица 27 - Состояние физического развития детей первого года жизни, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа в возрасте 6 месяцев (M±δ)

Показатель	Дети от женщин с сахарным диабетом 1 типа (n=60)			Группа сравнения (n=20)	p
	ДФ нет (n=20)	ДФ средней тяжести (n=33)	ДФ тяжелая (n=7)		
	1	2	3		
Средняя масса	6,729±417,6	7,176±452,2	7,568±481,1	6,278±291,11	p ₁₋₄ =0,064 p₂₋₄=0,044 p₃₋₄=0,032
Средняя длина	63,92±2,19	64,11±2,76	64,34±2,81	63,82±1,98	p ₁₋₄ =0,09 p ₂₋₄ =0,066 p ₃₋₄ =0,051
Средняя окружность головы	39,12±1,34	39,92±1,42	40,23±1,44	38,17±1,13	p ₁₋₄ =0,072 p ₂₋₄ =0,069 p ₃₋₄ =0,059
Средняя окружность груди	38,65±1,38	38,88±1,57	39,82±1,56	39,88±1,34	p ₁₋₄ =0,07 p ₂₋₄ =0,07 p ₃₋₄ =0,09

Таблица 28 - Состояние физического развития детей первого года жизни, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа в возрасте 1 года (M±δ)

Показатель	Дети от женщин с сахарным диабетом 1 типа (n=60)			Группа сравнения (n=20)	p
	ДФ нет (n=20)	ДФ средней тяжести (n=33)	ДФ тяжелая (n=7)		
	1	2	3		
Средняя масса	9,981±0,811	10,057±0,768	10,624±0,576	9,639±0,716	p ₁₋₄ =0,061 p₂₋₄=0,024 p₃₋₄=0,007
Средняя длина	75,81±1,32	75,90±1,57	76,18±1,66	74,9±1,32	p ₁₋₄ =0,065 p ₂₋₄ =0,051 p₃₋₄=0,033
Средняя окружность головы	44,89±0,81	45,48±1,22	46,10±1,38	44,11±0,87	p ₁₋₄ =0,052 p₂₋₄=0,037 p₃₋₄=0,011
Средняя окружность груди	46,3±1,1	47,29±1,2	47,96±1,44	46,77±1,12	p ₁₋₄ =0,065 p ₂₋₄ =0,06 p₃₋₄=0,048

При оценке индивидуальных особенностей физического развития на протяжении первого года жизни, были получены следующие данные (табл. 29 и 30).

Таблица 29 - Характеристика физического развития и морфо-функционального статуса детей от женщин с сахарным диабетом 1 типа и группы сравнения в 6 месяцев (Абс.,%)

Характеристика физического развития и морфо-функционального статуса	Дети от женщин с СД 1 типа (n=60)				Группа сравнения (n=20)		p
	ДФ нет (n=20)		ДФ (n=40)		3		
	1		2		3		
	Абс	%	Абс	%	Абс.	%	
Физическое развития:							
Среднее	11	55	16	40	8	40	$p_{1-3}=0,9$ $p_{2-3}=0,089$
Низкое	5	25	1	2,5	6	30	$p_{1-3}=0,09$ $p_{2-3}=0,9$
Высокое	4	20	23	57,5	6	30	$p_{1-3}=0,09$ $p_{2-3}=0,044$
Морфо-функциональный статус:							
Гармоничный	6	30	8	20	12	60	$p_{1-3}=0,9$ $p_{2-3}=0,9$
Дисгармоничный	8	40	16	40	5	25	$p_{1-3}=0,007$ $p_{2-3}=0,007$
Резко дисгармоничный	6	30	16	40	3	15	$p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,001$

Представленные данные показывают, что индивидуальные особенности физического развития детей, не имевших ДФ, в 6 и 12 месяцев достоверно не отличались с таковыми детей из группы сравнения. Преобладали дети со средним гармоничным физическим развитием.

В группе детей с признаками ДФ картина была противоположной. Только 40% детей имели средние показатели физического развития. Более половины детей из этой группы имели избыток массы. Преобладали дети с дисгармоничным и резко дисгармоничным морфо-функциональным статусом на протяжении всего первого года жизни.

Таблица 30 - Характеристика физического развития и морфо-функционального статуса детей от женщин с сахарным диабетом 1 типа и группы сравнения в 12 месяцев (Абс.,%)

Характеристика физического развития и морфо-функционального статуса	Дети от женщин с СД (n=60)				Группа сравнения (n=20)		p
	ДФ нет (n=20)		ДФ (n=40)		3		
	1		2		3		
	Абс	%	Абс	%	Абс.	%	
Физическое развития:							
Среднее	11	55	16	40	10	50	<u>p₁₋₃=0,031</u> p ₂₋₃ =0,08
Низкое	2	10	2	5	7	35	p ₁₋₃ =0,08 p ₂₋₃ =0,09
Высокое	7	35	22	55	3	15	<u>p₁₋₃=0,004</u> <u>p₂₋₃=0,001</u>
Морфо-функциональный статус:							
Гармоничный	12	60	10	25	14	70	p ₁₋₃ =0,079 p ₂₋₃ =0,09
Дисгармоничный	6	30	14	35	4	20	<u>p₁₋₃=0,047</u> <u>p₂₋₃=0,021</u>
Резко дисгармоничный	2	10	16	40	2	10	p ₁₋₃ =0,9 <u>p₂₋₃=0,001</u>

При анализе индекса массы тела были получены достоверные различия у наблюдаемых детей в возрасте 12 месяцев. Данные представлены в таблице (табл. 31).

Представленные данные показывают, что в возрасте 6 месяцев мальчики из группы сравнения и дети, родившиеся без признаков ДФ, имели снижение ИМТ на 1-2SD, что свидетельствовало о наличии гипотрофии. У мальчиков, родившихся с признаками ДФ, ИМТ соответствовал медиане. У девочек достоверных различий по ИМТ в этом возрасте не было, хотя ИМТ у девочек от женщин с СД превышал медиану на 1SD.

Таблица 31 - Показатели индекса массы тела у наблюдаемых детей в возрасте 6 и 12 месяцев жизни ($M \pm \delta$)

Показатель	Дети от женщин с СД 1 типа (n=60)		Группа сравнения (n=20)	p
	ДФ нет (n=20)	ДФ(n=40)		
	1	2	3	
6 месяцев				
мальчики	15,990±1,288 (-1SD)	16,552±3,059 (Me)	14,288±1,728 (-2SD)	p ₁₋₃ =0,245 p ₂₋₃ =0,063
девочки	16,097±1,689 (+1SD)	16,530±1,567 (+1SD)	15,330±0,778 (Me)	p ₁₋₃ =0,540 p ₂₋₃ =0,104
12 месяцев				
мальчики	18,376±0,755 (+1SD)	18,417±1,243 (+1SD)	17,366±1,116 (Me)	p ₁₋₃ =0,090 p₂₋₃=0,048
девочки	18,507±0,709 (+1SD)	19,053±0,637 (+2SD)	17,716±0,949 (Me)	p₁₋₃=0,032 p₂₋₃=0,002

В возрасте 12 месяцев ситуация изменилась. Дети из группы сравнения имели ИМТ соответствующий медиане, то есть среднее физическое развитие. У мальчиков от женщин с СД 1 типа в возрасте 12 месяцев ИМТ превышал Me на 1 сигмальное отклонение, что свидетельствовало о наличии избыточной массы. У девочек, родившихся с признаками ДФ, ИМТ имел отклонение от медианы на 2 сигмальных отклонения, что свидетельствовало о формировании ожирения. У девочек без признаков ДФ ИМТ превышал норму на 1 сигмальное отклонение, что свидетельствовало об избыточной массе.

Нами проанализирована длительность грудного вскармливания на протяжении первого года жизни (табл. 32).

Длительность грудного вскармливания у детей не имевших признаков ДФ не различалась с таковыми у детей группы сравнения. Большинство детей получали грудное вскармливание до 9 месяцев жизни, а более трети детей до 1 года. Дети с признаками ДФ уже к 6 месяцам жизни получали грудное молоко менее, чем в половине наблюдений, а к концу первого года жизни – количество таких случаев снижалось.

Таблица 32 - Длительность грудного вскармливания у наблюдаемых детей на первом году жизни

Возраст	Дети от женщин с СД 1 типа (n=60)						Группа сравнения (n=20)		p
	ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)				
	1		2		3		4		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс.	%	
до 3 месяцев	17	85	27	81,8	4	57,1	17	85,0	p ₁₋₄ =0,9 p ₂₋₄ =0,65 p ₃₋₄ =0,06
до 6 месяцев	15	75	15	45,4	3	42,8	15	75,0	p ₁₋₄ =0,9 <u>p₂₋₄=0,037</u> <u>p₃₋₄=0,025</u>
до 9 месяцев	10	50	8	24,2	2	28,5	12	60,0	p ₁₋₄ =0,08 <u>p₂₋₄=0,034</u> <u>p₃₋₄=0,037</u>
до 12 месяцев	6	30	4	12,1	2	28,5	7	35,0	p ₁₋₄ =0,09 <u>p₂₋₄=0,044</u> <u>p₃₋₄=0,048</u>

Известно, что именно грудное молоко в силу оптимальности и сбалансированности веществ наилучшие темпы физического развития, благоприятно влияет на становление микрофлоры кишечника. Перевод ребенка на искусственное вскармливание, особенно в первые месяцы жизни, является для него метаболическим стрессом.

Выявлена обратная заметная корреляционная связь между длительностью грудного вскармливания и частотой избыточного веса ($r = -0,61$, $p = 0,048$). Таким образом, чем дольше ребенок находится на грудном вскармливании, тем ниже риск ожирения у ребенка первого года жизни.

Далее нами проанализирована структура неврологической патологии у детей первого года жизни, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа в возрасте 12 месяцев (в соответствии с классификацией последствий ППЦНС (РАСПМ 2005)) (табл. 33).

Таблица 33 - Структура резидуальных последствий перинатального поражения ЦНС на первом году жизни у наблюдаемых детей (Абс., %)

Наименование патологии по МКБ 10	Дети от женщин с СД (n=60)*						Группа сравнения (n=20)*		p
	ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)				
	1		2		3		4		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс.	%	
Неврологически здоров	9	45	5	15,1	1	14,2	8	40	p ₁₋₄ =0,056 p ₂₋₄ =0,6 p ₃₋₄ =0,9
Доброкачественная внутричерепная гипертензия (G 97.2)	3	15	2	6,0	1	14,2	2	10	p₁₋₄=0,044 p ₂₋₄ =0,65 p ₃₋₄ =0,06
Расстройство вегетативной НС (G 90.9)	9	45	7	21,2	3	42,8	5	25	p₁₋₄=0,029 p ₂₋₄ =0,071 p₃₋₄=0,034
Гиперактивное поведение (гипервозбудимость) (F 90.1)	5	25	3	9,0	1	14,2	4	20	p ₁₋₄ =0,077 p ₂₋₄ =0,09 p ₃₋₄ =0,06
Задержки моторного развития (F 82)	2	10	1	3,0	2	28,5	1	5	p ₁₋₄ =0,076 p ₂₋₄ =0,65 p₃₋₄=0,049
Сочетанные формы задержки (F 84.8)	1	5	0	0	2	28,5	0	0	p₁₋₄=0,001 p ₂₋₄ =1 p₃₋₄=0,0001
Симптоматические судороги, пароксизмальные расстройства (R 56)	0	0	1	3,0	1	14,2	0	0	p ₁₋₄ =1 p₂₋₄=0,002 p₃₋₄=0,0001
Различные формы гидроцефалии	0	0	2	6,0	1	14,2	1	5	p ₁₋₄ =0,9 p ₂₋₄ =0,065 p₃₋₄=0,049
ДЦП (G 80)	0	0	1	3,0	2	28,5	0	0	p ₁₋₄ =1 p₂₋₄=0,002 p₃₋₄=0,0001

*Общее число наблюдений превышает 100% из-за выявления нескольких нозологических форм у одного больного.

Структура неврологической патологии у детей, не имевших признаков ДФ, в целом, достоверно не различалась с таковой у детей из группы сравнения. Исключение составляла частота синдрома вегето-сосудистых дисфункций. 45% детей без проявлений ДФ оказались неврологически

здоровыми. Среди детей с проявлениями ДФ только 15% оказались неврологически здоровыми. Как и в группе детей без признаков ДФ, в структуре неврологической патологии ведущее значение имел синдром вегетососудистых дисфункций. Однако, именно в этой группе пациентов регистрировались такие нозологические формы, как судороги и пароксизмальные расстройства, различной формы гидроцефалии, а у 3 детей (17,5%) – детский церебральный паралич.

При анализе структуры заболеваний на первом году жизни были получены следующие данные (табл. 34).

Таблица 34 - Структура заболевания у детей первого года жизни, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа (Абс., %)

Наименование патологии (класс болезней по МКБ 10)	Дети от женщин с СД 1 типа (n=60)*				Группа сравнения (n=20)*		p
	ДФ нет (n=20)		ДФ (n=40)				
	1		2		3		
	Абс	%	Абс	%	Абс.	%	
Соматически здоров	10	50	7	17,5	8	40	$p_{1-3}=0,041$ $p_{2-3}=0,9$
Класс XI. Болезни органов пищеварения	9	45	14	35	4	20	$p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,022$
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы	3	25	2	5	2	10	$p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,09$
Класс IX. Болезни органов кровообращения	3	25	3	7,5	1	5	$p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,048$
Класс III. Болезни крови и кроветворных органов	0	0	2	2	1	5	$p_{1-3}=0,9$ $p_{2-3}=0,088$
Рецидивирующие ОРЗ	8	40	20	50	6	30	$p_{1-3}=0,043$ $p_{2-3}=0,006$
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки (атопический дерматит)	8	40	6	15	5	25	$p_{1-3}=0,007$ $p_{2-3}=0,67$

*Общее число наблюдений превышает 100% из-за выявления нескольких нозологических форм у одного больного.

Представленные данные показывают, что среди детей, не имевших признаков ДФ, 50% были расценены как соматически здоровые. Среди детей с

признаками ДФ таких детей было только 17,5% ($p < 0,01$). Структура заболеваний была примерно одинаковой. У детей от женщин с сахарным диабетом 1 типа достоверно чаще отмечались нарушения состава кишечной микрофлоры, рецидивирующие ОРЗ, atopический дерматит.

Достоверных различий при разных степенях тяжести перенесенной ДФ не получено.

4.2 Результаты лабораторно-инструментального обследования детей первого года жизни, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа

Проведен анализ результатов лабораторно инструментального обследования детей на первом году жизни.

Результаты динамического исследования уровня гликемии на протяжении первого года жизни представлены в таблице (табл. 35).

Представленные данные свидетельствуют о том, что на протяжении первого полугодия жизни и до 9 месяцев жизни средний уровень гликемии у детей с признаками ДФ достоверно превышал таковой по сравнению с детьми группы сравнения. У детей без признаков ДФ уровень гликемии находился в пределах нормальных значений, однако во втором полугодии жизни был достоверно выше, чем в группе сравнения.

Уровень гликозилированного гемоглобина, отражающий суммарный показатель гликемии за 3 месяца, оказался достоверно выше в первом полугодии жизни у детей и с признаками ДФ, и без признаков ДФ.

Таблица 35 - Результаты определения уровня гликемии и гликозилированного гемоглобина на протяжении 1 года жизни ($M \pm \delta$)

Показатель	Дети от женщин с СД 1 типа (n=60)			Группа сравнения (n=20)	p
	ДФ нет (n=20)	ДФ средней тяжести (n=33)	ДФ тяжелая (n=7)		
	1	2	3		
3 месяца					
Сахар крови (ммоль/л)	4,7 ± 1,56	5,0 ± 1,1	5,4 ± 1,3	4,29 ± 1,27	p ₁₋₄ =0,067 <u>p₂₋₄=0,008</u> <u>p₃₋₄=0,007</u>
Гликозилированный гемоглобин (%)	3,8 ± 0,87	4,2 ± 1,08	4,4 ± 0,8	2,15 ± 0,43	<u>p₁₋₄=0,007</u> <u>p₂₋₄=0,004</u> <u>p₃₋₄=0,004</u>
6 месяцев					
Сахар крови (ммоль/л)	4,7 ± 1,19	5,29 ± 1,61	5,3 ± 1,1	4,12 ± 1,43	<u>p₁₋₄=0,031</u> <u>p₂₋₄=0,008</u> <u>p₃₋₄=0,008</u>
Гликозилированный гемоглобин (%)	4,0 ± 0,76	4,32 ± 1,12	4,3 ± 1,17	2,94 ± 0,59	<u>p₁₋₄=0,008</u> <u>p₂₋₄=0,007</u> <u>p₃₋₄=0,007</u>
9 месяцев					
Сахар крови (ммоль/л)	4,2 ± 0,91	4,6 ± 1,32	4,6 ± 1,2	3,91 ± 1,12	<u>p₁₋₄=0,038</u> <u>p₂₋₄=0,008</u> <u>p₃₋₄=0,008</u>
Гликозилированный гемоглобин (%)	3,99 ± 0,73	4,81 ± 1,07	4,8 ± 1,1	3,71 ± 0,7	<u>p₁₋₄=0,044</u> <u>p₂₋₄=0,008</u> <u>p₃₋₄=0,008</u>
12 месяцев					
Сахар крови (ммоль/л)	4,2 ± 1,06	4,4 ± 1,37	4,6 ± 1,23	3,99 ± 1,21	<u>p₁₋₄=0,029</u> <u>p₂₋₄=0,019</u> <u>p₃₋₄=0,009</u>
Гликозилированный гемоглобин (%)	3,5 ± 0,65	4,2 ± 1,0	4,4 ± 1,0	3,36 ± 0,61	<u>p₁₋₄=0,049</u> <u>p₂₋₄=0,009</u> <u>p₃₋₄=0,008</u>

Возможно, высокий уровень гликозилированного гемоглобина у всех детей основной группы связан с тем, что в течение анализируемого периода у наблюдаемых детей от женщин с СД 1 типа наблюдались эпизоды гипергликемии. В связи с этим мы проанализировали характер гликемии на протяжении первого года жизни (табл. 36).

Таблица 36 - Динамическая характеристика уровня гликемии на протяжении первого года жизни у наблюдаемых детей (Абс., %)

Характер гликемии	Дети от женщин с СД						Группа сравнения (n=20)		p
	ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)				
	1		2		3		4		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
3 месяца									
Нормогликемия	12	60	15	45,4	3	42,8	17	85	$p_{1-4}=0,08$ $p_{2-4}=\mathbf{0,003}$ $p_{3-4}=\mathbf{0,003}$
Гипергликемия	8	40	18	54,5	4	57,1	3	15	$p_{1-4}=\mathbf{0,004}$ $p_{2-4}=\mathbf{0,003}$ $p_{3-4}=\mathbf{0,003}$
6 месяцев									
Нормогликемия	12	60	16	48,4	4	57,1	16	80	$p_{1-4}=0,06$ $p_{2-4}=\mathbf{0,003}$ $p_{3-4}=0,056$
Гипергликемия	8	40	17	51,5	3	42,8	4	20	$p_{1-4}=\mathbf{0,004}$ $p_{2-4}=\mathbf{0,003}$ $p_{3-4}=\mathbf{0,004}$
9 месяцев									
Нормогликемия	16	80	15	45,4	4	57,1	16	80	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=\mathbf{0,003}$ $p_{3-4}=\mathbf{0,03}$
Гипергликемия	4	20	18	54,5	3	42,8	4	20	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=\mathbf{0,003}$ $p_{3-4}=\mathbf{0,007}$
12 месяцев									
Нормогликемия	18	90	24	72,7	5	71,4	18	90	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=\mathbf{0,041}$ $p_{3-4}=\mathbf{0,04}$
Гипергликемия	2	10	9	27,2	2	28,5	2	10	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=\mathbf{0,003}$ $p_{3-4}=\mathbf{0,003}$

Представленные данные показывают, что у детей с признаками ДФ на протяжении первого года жизни регистрируются эпизоды гипергликемии. И только к 12 месяцам таких детей остается примерно треть. При этом тяжесть перенесенной ДФ существенного значения не имела. У детей без признаков ДФ достоверных различий характера гликемии с группой сравнения не получено.

Таким образом, стабилизация уровня сахара в крови у детей с признаками ДФ не наступает в течение длительного времени.

Установлена прямая умеренная корреляционная связь между частотой гипергликемии и частотой избыточного веса ($r=0,44$, $p=0,031$). Таким образом, у ребенка запускаются процессы анаболизма при эпизодах гипергликемии, что приводит к избыточному весу.

Результаты определения С-пептида у наблюдаемых детей представлены в таблице (табл. 37).

Таблица 37 - Результаты определения С-пептида на протяжении 1 года жизни у наблюдаемых детей ($M \pm \sigma$)

Уровень С-пептида крови (нг/мл)	Дети от женщин с СД (n=60)			Группа сравнения (n=20)	p
	ДФ нет (n=20)	ДФ средней тяжести (n=33)	ДФ тяжелая (n=7)		
	1	2	3		
6 месяцев	1,16 ± 0,34	1,35 ± 0,31	1,39 ± 0,37	1,26 ± 0,29	$p_{1-4}=0,09$ $p_{2-4}=0,04$ $p_{3-4}=0,02$
12 месяцев	1,34 ± 0,59	1,6 ± 0,5	1,72 ± 0,61	1,67 ± 0,24	$p_{1-4}=0,06$ $p_{2-4}=0,09$ $p_{3-4}=0,003$

На протяжении первого года жизни уровень С-пептида, отражающий содержание синтезируемого инсулина в крови при норме 1,1-4,4 нг/мл, у детей основной и сравнительной групп достоверно различаются в 6 месяцев жизни у группы детей с признаками ДФ при рождении и сравнительной группы. В 12 месяцев достоверные различия наблюдаются только у детей, имевших проявления ДФ тяжелой степени. Показатели С-пептида не превышают нормы. Однако, абсолютные значения этого анализа увеличиваются к 12 месяце жизни относительно показателя при рождении, что может свидетельствовать о

нарастании инсулинорезистентности у детей и риска развития сахарного диабета 2 типа.

Результаты биохимического исследования крови на протяжении первого года жизни у наблюдаемых детей представлены в таблице (табл. 38).

Таблица 38 - Результаты биохимического исследования сыворотки крови на протяжении первого года жизни у наблюдаемых детей ($M \pm \sigma$)

Показатель	Дети от женщин с СД (n=60)			Группа сравнения (n=20)	p
	ДФ нет (n=20)	ДФ средней тяжести (n=33)	ДФ тяжелая (n=7)		
	1	2	3		
6 месяцев					
Общий белок	54,4 ± 2,1	53,6 ± 2,1	51,9 ± 2,6	49,67 ± 1,89	$p_{1-4}=0,005$ $p_{2-4}=0,01$ $p_{3-4}=0,047$
Холестерин	3,3 ± 0,39	3,4 ± 0,29	3,7 ± 0,44	3,3 ± 0,29	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=0,04$ $p_{3-4}=0,032$
Триглицериды	0,89 ± 0,1	0,91 ± 0,1	0,99 ± 0,09	0,7 ± 0,18	$p_{1-4}=0,043$ $p_{2-4}=0,01$ $p_{3-4}=0,004$
Лipoproteиды высокой плотности	1,21 ± 0,19	1,28 ± 0,21	1,32 ± 0,28	1,08 ± 0,08	$p_{1-4}=0,032$ $p_{2-4}=0,011$ $p_{3-4}=0,005$
Лipoproteиды низкой плотности	1,8 ± 0,37	1,9 ± 0,4	2,4 ± 0,41	1,3 ± 0,27	$p_{1-4}=0,056$ $p_{2-4}=0,045$ $p_{3-4}=0,037$
АСТ	38,4 ± 6,11	38,9 ± 6,21	41,7 ± 6,29	32,8 ± 5,43	$p_{1-4}=0,05$ $p_{2-4}=0,045$ $p_{3-4}=0,031$
АЛТ	27,45 ± 4,2	28,1 ± 4,0	28,95 ± 5,0	19,18 ± 3,25	$p_{1-4}=0,057$ $p_{2-4}=0,044$ $p_{3-4}=0,041$

Показатель	Дети от женщин с СД (n=60)			Группа сравнения (n=20)	p
	ДФ нет (n=20)	ДФ средней тяжести (n=33)	ДФ тяжелая (n=7)		
	1	2	3	4	
12 месяцев					
Общий белок	50,6 ± 1,59	50,9 ± 2,02	52,4 ± 2,24	50,2 ± 2,18	p ₁₋₄ =0,089 p ₂₋₄ =0,09 p ₃₋₄ =0,7
Холестерин	4,2 ± 0,9	4,5 ± 0,7	4,5 ± 0,87	3,1 ± 0,3	<u>p₁₋₄=0,037</u> <u>p₂₋₄=0,024</u> <u>p₃₋₄=0,021</u>
Триглицериды	0,78 ± 0,17	0,81 ± 0,19	0,94 ± 0,12	0,74 ± 0,14	<u>p₁₋₄=0,005</u> <u>p₂₋₄=0,004</u> <u>p₃₋₄=0,001</u>
Липопротеиды высокой плотности	1,34 ± 0,27	1,47 ± 0,3	1,69 ± 0,27	1,4 ± 0,28	p ₁₋₄ =0,07 p ₂₋₄ =0,06 <u>p₃₋₄=0,04</u>
Липопротеиды низкой плотности	2,1 ± 0,6	2,4 ± 0,6	2,6 ± 0,46	1,5 ± 0,3	<u>p₁₋₄=0,004</u> <u>p₂₋₄=0,004</u> <u>p₃₋₄=0,001</u>
АСТ	27,7 ± 5,33	27,9 ± 5,2	29,1 ± 5,15	30,16 ± 3,92	p ₁₋₄ =0,08 p ₂₋₄ =0,08 p ₃₋₄ =0,09
АЛТ	14,29 ± 2,7	14,7 ± 3,0	15,73 ± 5,5	16,16 ± 2,9	p ₁₋₄ =0,078 p ₂₋₄ =0,08 p ₃₋₄ =0,087

На протяжении первого года жизни как у детей из основной, так и у сравнительной групп сохранялась склонность к гипопропротеинемии, что характерно для недоношенных детей и свидетельствовало о сохраняющемся нарушении белково-синтетической функции печени. Уровни аминотрансфераз оставались в пределах нормы.

При анализе липидного спектра были получены следующие данные. Уровень холестерина в возрасте 6 месяцев жизни был достоверно выше у детей с признаками ДФ, однако укладывался в пределы нормы и в основной и в сравнительной группе. К возрасту 12 месяцев уровень холестерина повысился и достоверно различался с показателями детей группы сравнения. При анализе индивидуальных показателей холестерина (таблица 35) у детей было установлено, что в 6 месяцев жизни, как в основной, так в сравнительной

группе, уровень холестерина в 62,5-75% случаев был нормальным, и только у 25-37,5% детей выявлялась гиперхолестеринемия. К возрасту 12 месяцев ситуация изменилась. Нормальный уровень холестерина имели только 35% детей основной группы, независимо от наличия или отсутствия признаков ДФ (в группе сравнения 100% детей). 75% детей, родившихся у женщин с СД 1 типа, к концу первого года жизни имели гиперхолестеринемия (в группе сравнения 0% - $p < 0,01$).

Содержание триглицеридов у детей с признаками ДФ и без нее оставались достоверно высокими на протяжении всего первого года жизни. Содержание ЛПВП к концу первого года жизни у детей основной и сравнительной групп было нормальным и достоверно не различалось. Содержание ЛПНП оказалось достоверно выше у детей основной группы как в 6, так и в 12 месяцев. При этом происходило повышение их содержания. Наиболее отчетливо это наблюдалось у детей с признаками ДФ.

Установлена прямая умеренная корреляционная связь между уровнем триглицеридов и избыточным весом ($r=0,38$, $p=0,031$) и уровнем ЛПНП и избыточным весом ($r=0,44$, $p=0,029$).

Установлена обратная умеренная корреляционная связь между длительностью грудного вскармливания и частотой гиперхолестеринемии ($r=-0,44$, $p=0,049$). Таким образом, чем дольше ребенок кормится грудным молоком, тем ниже уровень холестерина на протяжении первого года жизни.

Таким образом, у детей, родившихся у матерей с СД 1 типа на протяжении первого года жизни наблюдался не только нестабильный уровень гликемии, но и дислипидемия с повышением содержания атерогенных фракций липидов (холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности).

Таблица 39 - Индивидуальные особенности уровня холестерина у наблюдаемых детей (Абс.,%)

Холестерин	Дети от женщин с СД (n=60)						Группа сравнения (n=20)		p
	ДФ нет (n=20)		ДФ средней тяжести (n=33)		ДФ тяжелая (n=7)				
	1		2		3		4		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
6 месяцев									
Нормохолестеринемия	14	70	22	66,6	3	42,8	15	75	p ₁₋₄ =0,078 p ₂₋₄ =0,08 p ₃₋₄ =0,087
Гиперхолестеринемия	6	30	11	33,3	4	57,1	5	25	p ₁₋₄ =0,078 p ₂₋₄ =0,051 p₃₋₄=0,004
12 месяцев									
Нормохолестеринемия	5	25	5	15,1	2	28,5	20	100	p ₁₋₄ =0,09 p ₂₋₄ =0,09 p ₃₋₄ =0,087
Гиперхолестеринемия	15	75	28	84,8	5	71,4	0	0	p₁₋₄=0,001 p₂₋₄=0,001 p₃₋₄=0,001

Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости в динамике первого года жизни представлены в таблице (табл. 40).

Данные показывают, что гепатомегалия, нарушение эхо-структуры печени и поджелудочной железы регистрировались практически у всех детей с признаками ДФ, что было, возможно связано с участием этих органов в выявленных метаболических нарушениях. Частота выявленных изменений у детей без признаков ДФ и группы сравнения достоверно не различалась.

Таблица 40 - Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости в динамике первого года жизни (Абс., %)

Показатель	ДФ нет(n=20)		ДФ (n=40) *		Группа сравнения (n=20) *		p
	1		2		3		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
6 месяцев							
Гепатомегалия	4	20	13	32,5	1	5	p₁₋₃=0,04 p₂₋₃=0,002
Диффузные изменения в паренхиме печени	5	25	19	47,5	4	20	p ₁₋₃ =0,067 p₂₋₃=0,009

Диффузные изменения в паренхиме ПЖЖ	0	0	8	20	1	5	<u>p₂₋₃=0,009</u>
Деформация ЖП	5	25	13	32,5	4	20	p ₁₋₃ =0,058 <u>p₂₋₃=0,008</u>
12 месяцев							
Гепатомегалия	4	20	12	30	1	5	<u>p₁₋₃=0,042</u> <u>p₂₋₃=0,004</u>
Диффузные изменения в паренхиме печени	4	20	20	50	4	20	p ₁₋₃ =0,99 <u>p₂₋₃=0,007</u>
Диффузные изменения в паренхиме ПЖЖ	0	0	6	15	1	5	<u>p₂₋₃=0,008</u>
Деформация ЖП	5	25	13	32,5	3	15	p ₁₋₃ =0,057 <u>p₂₋₃=0,008</u>

*Общее число наблюдений превышает 100% из-за выявления нескольких патологических признаков у одного пациента.

Полученные результаты исследования, по нашему мнению, позволяют отнести детей, родившихся у женщин с СД 1 типа к группе риска по формированию ожирения и метаболического синдрома.

4.3 Прогнозирование формирования паратрофии на первом году жизни у детей, родившихся у женщин с СД 1 типа.

На основании математической обработки полученных результатов исследований методом дискриминантного анализа были выделены информативные признаки, позволяющие прогнозировать формирование паратрофии на первом году жизни у детей, родившихся у женщин с СД 1 типа. Всего было проанализировано 97 анамнестических, клинических и лабораторных признаков. Наиболее информативными оказались:

- длительность сахарного диабета у матери (количество лет);
- наличие или отсутствие гипотиреоза у матери;
- масса тела ребенка в 3 месяца жизни (в граммах);
- уровень гликемии у ребенка в возрасте 3 месяцев (ммоль/л).

Расчет проводят по следующему уравнению:

$$D = -0,143x_1 - 2,338x_2 - 0,002x_3 - 0,461x_4 + 16,247$$

Где x_1 - длительность сахарного диабета у женщины (лет), x_2 - наличие или отсутствие гипотиреоза у женщины (1 или 0 соответственно), x_3 – масса тела ребенка в 3 месяца жизни (в граммах), x_4 – сахар крови ребенка в 3 месяца (ммоль/л), а 16,247 – constant.

При $D > 0$ судят о благоприятном прогнозе (риск паратрофии к 1 году жизни минимальный), при $D \leq 0$ прогнозируют высокий риск паратрофии к 1 году жизни.

Чувствительность алгоритма к наличию паратрофии составляет 73,5%, специфичность 73,1%. Эффективность метода составляет –73,3 %.

Для уменьшения процента пропущенной патологии приоритет при принятии прогностического решения отдается в пользу патологии.

Для иллюстрации расчета решающего правила прогноза приводим клинические примеры.

Пример 1. Новорожденная Л. Ребенок от 2 беременности. В анамнезе один самопроизвольный выкидыш, длительность сахарного диабета 5 лет, имеет вторичный гипотиреоз. Ребенок родился путем операции кесарево сечение в сроке 37-38 недель гестации с массой тела 3760 грамм, длиной 52 см, оценкой по шкале Апгар 5/7 баллов. При рождении у ребенка диагностированы диабетическая фетопатия тяжелой степени (оценка по шкале И.И.Евсюковой, Н.Г.Кошелевой 12 баллов), церебральная ишемия 2 степени, в раннем неонатальном периоде перенес РДС и гипербилирубинемия, нарушений гликемии не наблюдалось. Ребенок выписан домой на 12 сутки жизни. В 3 месяца вес составил 5700 грамм, определен уровень сахара крови натощак – 5,6 ммоль/л.

Прогностический индекс D составил:

$D = -0,143 \times 5 - 2,338 \times 1 - 0,002 \times 5700 - 0,461 \times 4,56 + 16,247 = -0,2156$, т.е. $D \leq 0$, что указывает на вероятное развитие паратрофии к 1 году жизни.

При обследовании ребенка в возрасте 1 года жизни выявлены признаки паратрофии (масса тела 11200 гр, рост 74 см), ИМТ = 20,7 кг/м², при норме 16,4 кг/м² (+1,5 сигмальных отклонения).

Пример 2. Новорожденный Б. Ребенок от 3 беременности. В анамнезе один медицинский аборт по желанию женщины, один самопроизвольный выкидыш, длительность сахарного диабета 5 лет, гипотиреоз не выявлен. Ребенок родился путем операции кесарево сечения в сроке 37-38 недель гестации с массой тела 3680 грамм, длиной 52 см, оценкой по шкале Апгар 5/7 баллов. При рождении у ребенка диагностированы диабетическая фетопатия легкой степени (оценка по шкале И.И.Евсюковой, Н.Г.Кошелевой 4 балла), церебральная ишемия 2 степени, в неонатальном периоде перенес гипербилирубинемию, нарушений гликемии не наблюдалось. Ребенок выписан домой на 15 сутки жизни. В 3 месяца вес составил 5000 грамм, определен уровень сахара крови натощак – 3,3 ммоль/л.

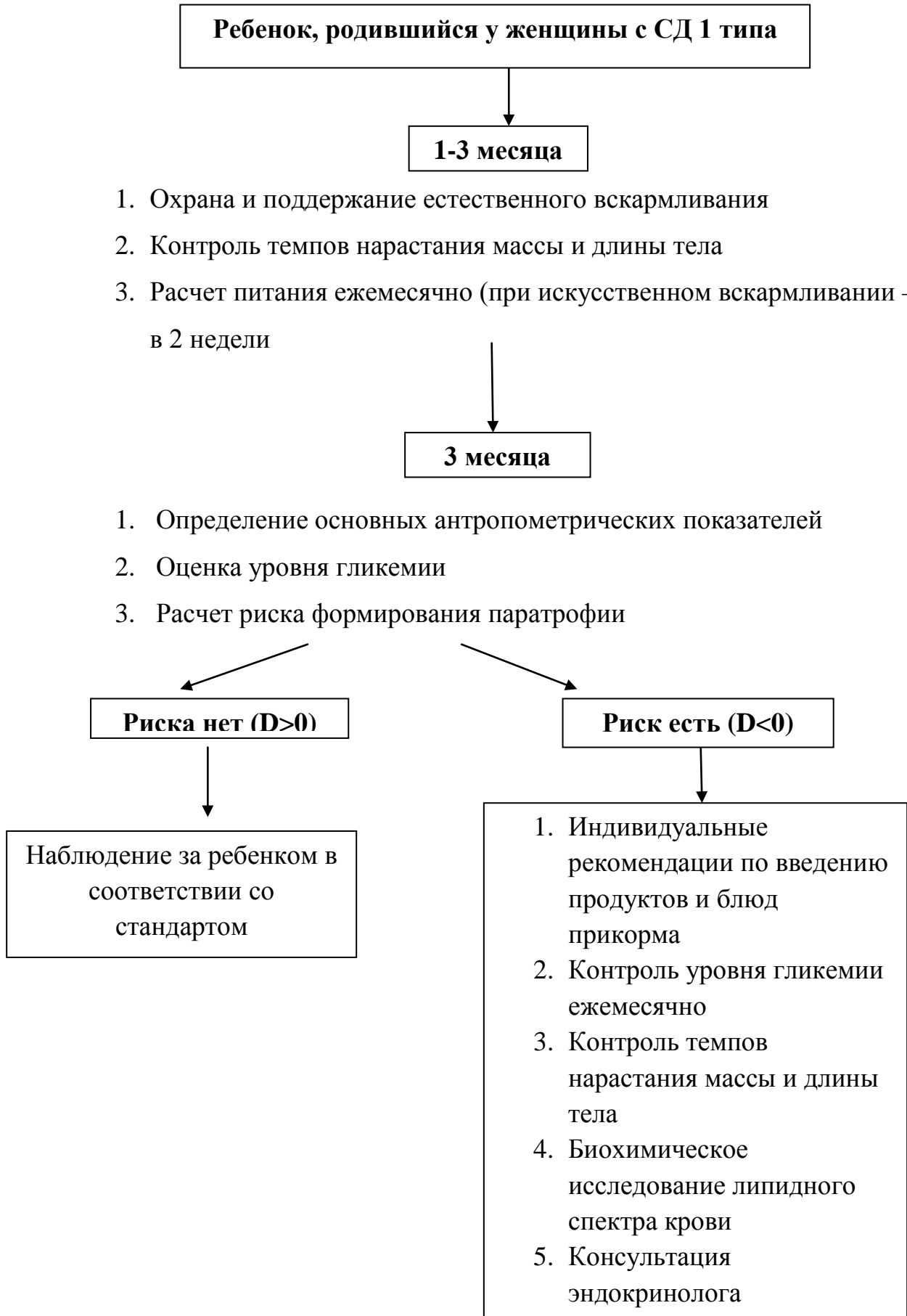
Прогностический индекс D составил:

$D = - 0,143 \times 5 - 2,338 \times 0 - 0,002 \times 5000 - 0,461 \times 3,3 + 16,247 = 4,0107$, т.е. $D > 0$, что указывает на благоприятный исход с отсутствием паратрофии к 1 году жизни.

При обследовании ребенка в возрасте 1 года жизни признаков паратрофии не выявлено (масса тела 10300 гр, рост 75 см), ИМТ = 18,0 кг/м², что составляет менее 1 сигмального отклонения.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет еще в младенческом периоде среди детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа, выделить группу риска по развитию паратрофии на амбулаторном этапе, что дает возможность профилактировать развитие данного состояния и сузить круг детей, требующих коррекции питания в младенческом периоде. Способ малоинвазивен и малотравматичен, не требует специального дорогостоящего оборудования. Его использование возможно в клинической лаборатории любого уровня.

На основании проведенного клинико-лабораторного обследования и предложенного способа прогноза нами разработан алгоритм наблюдения за детьми, родившимися у женщин с СД 1 типа, на протяжении первого года жизни в амбулаторно-поликлинических условиях.



В представленном алгоритме определены сроки исследования уровня гликемии и липидного спектра крови. Обосновано привлечение к наблюдению за данным контингентом детей врача-эндокринолога.

Заключение

На сегодняшний день перинатальные осложнения при СД все еще превышают популяционный уровень. Врачи различных специальностей постоянно сталкиваются с проблемами, возникающими у пациентов с СД 1 типа. Это заболевание является одной из наиболее тяжелых форм СД.

Давно доказано, что такие особенности как макросомия, гипогликемия, нарушения дыхательной, нервной систем, и некоторые другие патологические состояния у новорожденных связаны с изменениями в организме матери. В результате наблюдения за периодом адаптации у таких детей, неонатологи сталкиваются с многочисленными проблемами, возникшими еще во внутриутробном периоде. В связи с чем, врачи-педиатры вынуждены искать методы коррекции патологических состояний у новорожденных, детей младенческого и раннего возраста, родившихся у женщин с СД 1 типа.

Особенности метаболизма у детей первого года жизни, родившимся с признаками диабетической фетопатии, изучены недостаточно. Нормативных документов, определяющих порядок наблюдения за детьми с диабетической фетопатией в амбулаторно-поликлинических условиях не существует, что определяет актуальность данного исследования.

Целью нашей работы является на основании результатов клинико-лабораторного обследования изучение особенности здоровья детей первого года жизни, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа для выработки дифференцированной тактики диспансерного наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях.

Для выполнения задач, поставленных в работе, проведено клинико-лабораторное обследование детей, родившихся у женщин с СД 1 типа, в периоде новорожденности и на первом году жизни. Показано, что частота формированияДФ зависит от степени компенсации СД на момент наступления беременности и способа введения инсулина.

Впервые изучено состояние липидного спектра крови в периоде новорожденности. Установлено, что у новорожденных с признаками ДФ наблюдается дисбаланс липидного спектра в виде повышенного содержания ТГ и ЛПНП, являющийся атерогенной фракцией.

Впервые у детей, родившихся у матерей с СД 1 типа проведено мониторингирование уровня гликозилированного гемоглобина и гликемии на первом году жизни. Показано, что у детей с признаками ДФ наблюдается нестабильность уровня гликемии на протяжении первого года жизни.

Показано, что дети, родившиеся с признаками ДФ формируют паратрофию, имеют отставание в нервно-психическом развитии.

Установлено: на протяжении первого года жизни у детей с ДФ сохраняется дисбаланс липидного спектра крови в виде гиперхолестеринемии, повышенного содержания ТГ и ЛПНП, что позволяет отнести данный контингент детей к группе риска по раннему развитию ожирения и метаболического синдрома. Кроме того, чем длительнее грудное вскармливание, тем ниже уровень холестерина на первом году жизни.

Возраст женщин на момент родоразрешения составил $27,8 \pm 4,55$ лет (от 19 до 41 года). Из числа наблюдаемых 5 матери имели возраст 19-20 лет (8,3%), 10 матерей в возрасте 21-25 лет (16,6%), 29 женщин были в возрасте 26-30 лет (48,3%), 15 женщин – 31-40 лет (25%), и 1 женщина - 41 год (1,6%).

Средний возраст манифестации сахарного диабета – $18,4 \pm 7,2$ лет (от 4 до 36 лет), средняя длительность заболевания – $8 \pm 4,3$ лет (от 0 до 28 лет), в том числе от 0 до 2 лет – 1 женщина (1,6%), 2-5 лет – 10 женщин (20%), 5-10 лет – 38 женщин (63,3%), более 10 лет – 9 женщин (15%). В двух случаях (3,3%) - более 25 лет. За нормальный уровень гликированного гемоглобина принимали $<6,5\%$, что свидетельствовало о состоянии компенсации сахарного диабета. Поздние осложнения диабета имели 90% (54 из 60) пациенток.

Только у 6 пациенток (10%) из 60 уровень гликозилированного гемоглобина был $<6,5\%$. У 12 женщин (21,6%) гликозилированный гемоглобин

был 6,5-7,0%. И у 41 женщин (68,3%) гликозилированный гемоглобин превышал 7,5% .

У матерей наблюдаемых нами детей примерно с одинаковой частотой выявлялись такие осложнения сахарного диабета как диабетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия.

Женщины с СД 1 типа получали препараты инсулина разными способами. 12 женщин находились на помповой инсулинотерапии (20%), остальные получали многократные инъекции инсулина (80%). Данные показывают, что по своим демографическим характеристикам, частоте и характеру осложнений СД у женщин с разным способом введения инсулина, достоверных различий не получено.

Из сопутствующей патологии у матерей, больных СД 1 типа чаще, чем у матерей без диабета, выявлялись такие заболевания, как генетическая тромбофилия, гипотиреоз вследствие аутоиммунного тиреоидита.

При анализе течения беременности у матерей, наблюдаемых нами установлено, что у матерей детей основной группы в 100% случаев она протекала патологически.

На протяжении беременности у 91,2% матерей наблюдались гипогликемии, в то же время в 89,4% случаев наблюдалась и гипергликемия. Родоразрешение матерей с сахарным диабетом 1 типа в 69,1% случаев было преждевременным в сроке 32-36 недель, остальные 30,9% были родоразрешены в сроке доношенной беременности.

Все женщины из основной группы были родоразрешены с помощью операции кесарево сечение.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что взятые нами под наблюдение дети рождались в результате осложненного течения беременности и родов, а способ введения инсулина не влиял на характер течения беременности и родов.

При анализе тяжести ДФ установлено, что у большинства детей она оказалась умеренно выраженной. У 13,2% детей диагностирована ДФ тяжелой степени. У 20 детей (33,3%) ее признаки отсутствовали.

Средняя оценка по Апгар на 1 и 5 минуте жизни у детей основной и сравнительной группы достоверно не различались.

Синдром дыхательных нарушений при рождении выявлен у 45 (75%) детей, родившихся у матерей с СД 1 типа. В группе сравнения этот показатель достоверно был ниже: таких детей было 5 человек, что составило 25% ($p=0,005$). Высокая частота развития РДС у детей от матерей с недостаточно контролируемым течением СД обусловлен фетальной гиперинсулинемией, которая влияет на созревание легочного сурфактанта. Происходит блокирование индуцированного действия кортизола на пневмоциты II порядка, которые продуцируют сурфактант, в результате чего снижается производство фосфатидилхолина. Также нарушается преобразование глицерол-3-фосфата в пируват и ацетил-КоА, что также негативно влияет на синтез фосфолипидов. В то же время, большинство детей от матерей с СД 1 типа были недоношенными. Вследствие чего наблюдается отставание морфо-функционального созревания структур ЦНС, что сопряжено с нарушением центральной регуляции внешнего дыхания.

По частоте проведения ИВЛ найдены достоверные различия в исследуемых группах детей. Детям от матерей с СД 1 типа достоверно чаще проводилась как ИВЛ, так и респираторная поддержка методом СРАР. Применение сурфактанта («Куросурф») в рекомендованной дозировке проведено 3 детям из основной группы (5%) и 1 из группы сравнения (5%). При сопоставлении частоты респираторного дистресс-синдрома и необходимости проведения респираторной поддержки детям со способом введения инсулина матери достоверных различий не получено ($p>0,05$).

Данные антропометрических показателей выявили достоверные различия, свидетельствующие о наличии более высоких массо-ростовых показателей в основной группе. Средняя масса при рождении у детей от матерей с СД 1 типа

составляла $3071 \pm 645,57$ граммов, а у детей от женщин без нарушений углеводного обмена - $2,398 \pm 305,89$ ($p < 0,01$). Средняя длина тела у детей из основной группы $48,77 \pm 3,59$ см, тогда как в группе сравнения $46,25 \pm 2,02$ ($p < 0,01$). Средняя окружность головы у детей в основной группе $33,48 \pm 1,99$ см, а у детей из контрольной группы $31,7 \pm 1,21$ ($p < 0,01$). Средняя окружность груди в 1 группе - $32,97 \pm 2,37$, во второй группе - $30,85 \pm 1,34$ ($p < 0,01$).

Большинство детей имели макросомию, т.е. гипертрофическую форму ДФ. Часть детей имели задержку внутриутробного развития, т.е. гипопластическую форму ДФ. Макросомия является итогом гипергликемии и гиперинсулинизма у плода в результате материнской гипергликемии после 20 недель гестации у матери. Причиной задержки внутриутробного развития являются выраженные сосудистые осложнения СД у матери, которые способствуют недостаточному поступлению питательных веществ и кислорода к плоду, приводя к нарушению роста.

В группе сравнения картина была противоположной. У подавляющего большинства детей физическое развитие соответствовало сроку гестации. Макросомия обнаружена в единичных случаях. Количество детей с СЗРП достоверно не различалось с детьми группы сравнения.

При сопоставлении частоты выявления макросомии со способом введения инсулина у матери выявлены достоверные различия. Так, при использовании матерью инсулиновой помпы, макросомия выявлялась у 30,8% детей, а при многократных инъекциях инсулина – у 72,15 детей ($p = 0,025$).

У детей, родившихся у женщин с СД 1 типа, наиболее часто регистрировался синдром дыхательных расстройств, в том числе осложненных пневмонией ($p < 0,01$). По остальным нозологическим формам достоверных различий у детей основной и сравнительной групп не получено.

Анализируя представленные данные выявлено, что в отделение реанимации и интенсивной терапии поступали дети с тяжелой степенью диабетической фетопатии с последующим переводом в отделение патологии новорожденных. Группа детей со умеренной степенью фетопатии проходили

через отделение реанимации и палаты интенсивного наблюдения в большей степени. Дети, родившиеся без признаков диабетической фетопатии, в 30% случаев были выписаны из послеродового отделения, а в 70% случаев переводились в отделение патологии новорожденных. Средняя продолжительность госпитализации новорожденных составляла от 6 до 40 дней (в среднем $16,78 \pm 9$ дней). Продолжительность пребывания в стационаре прямо умеренно коррелировала с тяжестью ДФ при рождении ($r=0,57$, $p=0,044$).

У детей из основной группы гипогликемия регистрировалась достоверно чаще, чем у детей из группы сравнения. У детей из группы сравнения ситуация была противоположной. Большинство из них имели нормогликемию при рождении, а гипогликемия выявлялась достоверно реже.

Достоверные различия по уровню гликемии выявлены у детей с признаками ДФ. Уровень гликемии при рождении у детей без признаков ДФ достоверно не различался с таковым у детей из группы сравнения. Уровень глюкозы в крови нормализовался к 3 суткам у детей из основной группы и не различался с показателями детей из группы сравнения на протяжении раннего неонатального периода.

Представленные данные показывают, что у детей, родившихся у женщин с СД 1 типа, независимо от отсутствия или наличия ДФ, уровень С-пептида достоверно превышал таковой у детей группы сравнения ($p<0,01$). Это связано с гиперинсулинизмом у детей основной группы в ответ на чрезмерные поступления глюкозы плоду через плаценту при гипергликемии у матери.

Заслуживает внимание липидный спектр сыворотки крови. Так, содержание триглицеридов у детей с признаками ДФ было достоверно выше ($p<0,01$). Триглицериды синтезируются в печени из углеводов, являются эндогенными жирами, «депо жира» и основной составляющей жировой ткани младенцев. Возможно, повышенное содержание триглицеридов у детей с ДФ, было связано с высоким уровнем гликемии у этих детей.

Содержание холестерина у детей было достоверно выше в группе детей с признаками ДФ, но укладывалось в пределы нормативных значений. Известно,

что холестерин и триглицериды в плазме крови образуют комплекс с белками, в результате чего образуются липопротеины. Основная функция липопротеинов – это транспорт липидов в различные ткани организма.

По содержанию липопротеинов высокой плотности достоверных различий в анализируемых группах новорожденных не получено. Липопротеины высокой плотности являются наименьшими по размеру, транспортируют холестерин из периферических тканей в печень, при этом легко проникает в стенку артерий и легко ее покидает, таким образом, не является атерогенным.

У детей с признаками ДФ нами обнаружены достоверно высокое содержание липопротеинов низкой плотности ($p < 0,01$). Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) в своем составе содержат небольшое количество триглицеридов и очень много холестерина. По своим размерам ЛПНП достаточно малы для того, чтобы проникнуть в стенку артерий. Однако, после окисления именно эти липопротеины легко задерживаются в стенке артерий, поэтому являются атерогенными. Таким образом, у наблюдаемых новорожденных с признаками ДФ, выявлен дисбаланс в липидном спектре крови с повышением атерогенной фракции.

Таким образом, на основании проведенных исследований нами установлено, что частота формирования ДФ у новорожденных от женщин с СД 1 типа зависит от степени компенсации сахарного диабета на момент наступления беременности и способа введения инсулина.

Дети, родившиеся у женщин с СД 1 типа, в периоде новорожденности, как правило, требуют проведения интенсивной терапии в связи с высокой частотой респираторного дистресс-синдрома и перинатального поражения ЦНС.

В периоде новорожденности у детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа выявлены метаболические нарушения в виде высокой частоты гипогликемии и дислипидемии, сопровождающихся повышенным уровнем триглицеридов и липопротеинов низкой плотности у детей с признаками ДФ.

При инструментальном обследовании у детей с признаками ДФ выявлена повышенная частота врожденных пороков развития.

У детей в младенческом периоде заслуживала внимания характеристика пищевого поведения. В небольшом количестве случаев как в основной, так и в сравнительной группе матери предъявляли жалобы на снижение аппетита. Обращали на себя внимание избыточность и избирательность аппетита, которые у детей основной группы регистрировались достоверно чаще ($p < 0,01$).

У детей с признаками ДФ избирательность аппетита выявлялась с наибольшей частотой. Она заключалась в изменении вкусовых предпочтений в виде отказа от относительно низкокалорийных фруктовых соков, фруктовых и монокомпонентных овощных пюре (кроме картофеля) и предпочтения в употреблении высококалорийных блюд, таких как каши, мясопродукты, пюре из картофеля.

Достоверно чаще у детей с признаками ДФ наблюдалось отставание в формировании навыков статико-моторного развития ($p < 0,01$), что согласуется с данными и других авторов.

Также обращает на себя внимание повышенная частота дисфункций кишечника и нарушение его колонизации у детей с ДФ ($p < 0,01$).

Дети из группы сравнения в возрасте 12 месяцев имели ИМТ соответствующий медиане, то есть среднее физическое развитие. У мальчиков от женщин с СД 1 типа в возрасте 12 месяцев ИМТ превышал M_e на 1 сигмальное отклонение, что свидетельствовало о наличии избыточной массы. У девочек, родившихся с признаками ДФ, ИМТ имел отклонение от медианы на 2 сигмальных отклонения, что свидетельствовало о формировании ожирения. У девочек без признаков ДФ ИМТ превышал норму на 1 сигмальное отклонение, что свидетельствовало об избыточной массе.

Длительность грудного вскармливания у детей не имевших признаков ДФ не различалась с таковыми у детей группы сравнения. Большинство детей получали грудное вскармливание до 9 месяцев жизни, а более трети детей до 1 года. Дети с признаками ДФ уже к 6 месяцам жизни получали грудное молоко

менее, чем в половине наблюдений, а к концу первого года жизни – только в 10% случаев. Известно, что именно грудное молоко в силу оптимальности и сбалансированности веществ наилучшие темпы физического развития, благоприятно влияет на становление микрофлоры кишечника. Перевод ребенка на искусственное вскармливание, особенно в первые месяцы жизни, является для него метаболическим стрессом. Установлена корреляционная связь между длительностью грудного вскармливания и частотой гиперхолестеринемии: чем дольше ребенок получает грудное молоко, тем ниже уровень холестерина.

Структура неврологической патологии у детей, не имевших признаков ДФ, в целом, достоверно не различалась с таковой у детей из группы сравнения. Исключение составляла частота синдрома вегето-сосудистых дисфункций. 45% детей без проявлений ДФ оказались неврологически здоровыми. Среди детей с проявлениями ДФ только 15% оказались неврологически здоровыми. Как и в группе детей без признаков ДФ, в структуре неврологической патологии ведущее значение имел синдром вегето-сосудистых дисфункций. Однако, именно в этой группе пациентов регистрировались такие нозологические формы, как судороги и пароксизмальные расстройства, различной формы гидроцефалии, а у 3 детей (17,5%) – детский церебральный паралич.

Полученные нами данные показывают, что среди детей, не имевших признаков ДФ, 50% были расценены как соматически здоровые. Среди детей с признаками ДФ таких детей было только 17,5% ($p < 0,01$). Структура заболеваний была примерно одинаковой. У детей от женщин с сахарным диабетом 1 типа достоверно чаще отмечались нарушения состава кишечной микрофлоры, рецидивирующие ОРЗ, атопический дерматит.

Представленные данные свидетельствуют о том, что на протяжении первого полугодия и до 9 месяцев жизни средний уровень гликемии у детей с признаками ДФ достоверно превышал таковой по сравнению с детьми группы сравнения. У детей без признаков ДФ достоверных различий найдено не было. Тем не менее, уровень гликозилированного гемоглобина, отражающий

суммарный показатель гликемии за 3 месяца оказался достоверно выше в первом полугодии жизни у детей и с признаками ДФ, и без признаков ДФ.

На протяжении первого года жизни уровень С-пептида, отражающий содержание инсулина в крови, у детей основной и сравнительной групп достоверно не различаются.

На протяжении первого года жизни как у детей из основной, так и у сравнительной групп сохранялась гипопроотеинемия, что характерно для недоношенных детей и свидетельствовало о сохраняющемся нарушении белково-синтетической функции печени. Уровни аминотрансфераз оставались в пределах нормы.

При анализе липидного спектра были получены следующие данные. Уровень холестерина в возрасте 6 месяцев жизни был нормальным и в основной и в сравнительной группе. К возрасту 12 месяцев уровень холестерина повысился и достоверно различался с показателями детей группы сравнения. При анализе индивидуальных показателей холестерина у детей было установлено, что в 6 месяцев жизни как в основной, так и в сравнительной группе, уровень холестерина в 62,5-75% случаев был нормальным, и только у 25-37,5% детей выявлялась гиперхолестеринемия. К возрасту 12 месяцев ситуация изменилась. Нормальный уровень холестерина имели только 35% детей основной группы, независимо от наличия или отсутствия признаков ДФ (в группе сравнения 100% детей). 75% детей, родившихся у женщин с СД 1 типа, к концу первого года жизни имели гиперхолестеринемия (в группе сравнения 0% - $p < 0,01$).

Содержание триглицеридов у детей с признаками ДФ оставались достоверно высокими на протяжении всего первого года жизни. У детей без признаков ДФ достоверных различий с группой сравнения не было получено.

Содержание ЛПВП на протяжении первого года жизни у детей основной и сравнительной групп было нормальным и достоверно не различалось. Содержание ЛПНП оказалось достоверно выше у детей основной группы как в

6, так и в 12 месяцев. При этом происходило повышение их содержания. Наиболее отчетливо это наблюдалось у детей с признаками ДФ.

Таким образом, у детей, родившихся у матерей с СД 1 типа на протяжении первого года жизни наблюдался не только повышенный уровень гликемии, но и дислипидемия с повышением содержания атерогенных фракций липидов (холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности).

На основании математической обработки полученных результатов исследований методом дискриминантного анализа были выделены информативные признаки, позволяющие прогнозировать формирование паратрофии на первом году жизни у детей, родившихся у женщин с СД 1 типа. Всего было проанализировано 97 анамнестических, клинических и лабораторных признаков. Наиболее информативными оказались:

- длительность сахарного диабета у матери (количество лет);
- наличие или отсутствие гипотиреоза у матери;
- масса тела ребенка в 3 месяца жизни (в граммах);
- уровень гликемии у ребенка в возрасте 3 месяцев (ммоль/л).

Расчет проводят по следующему уравнению:

$$D = -0,143x_1 - 2,338x_2 - 0,002x_3 - 0,461x_4 + 16,247$$

Где x_1 - длительность сахарного диабета у женщины (лет), x_2 - наличие или отсутствие гипотиреоза у женщины (1 или 0 соответственно), x_3 - масса тела ребенка в 3 месяца жизни (в граммах), x_4 - сахар крови ребенка в 3 месяца (ммоль/л), а 16,247 – constant.

При $D > 0$ судят о благоприятном прогнозе (риск паратрофии к 1 году жизни минимальный), при $D \leq 0$ прогнозируют высокий риск паратрофии к 1 году жизни.

Чувствительность алгоритма к наличию паратрофии составляет 73,5%, специфичность 73,1%. Эффективность метода составляет –73,3 %.

Для уменьшения процента пропущенной патологии приоритет при принятии прогностического решения отдается в пользу патологии.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет еще в младенческом периоде среди детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа, выделить группу риска по развитию паратрофии на амбулаторном этапе, что дает возможность профилактировать развитие данного состояния и сузить круг детей, требующих коррекции питания в младенческом периоде. Способ малоинвазивен и малотравматичен, не требует специального дорогостоящего оборудования. Его использование возможно в клинической лаборатории любого уровня.

На основании проведенного клинико-лабораторного обследования и предложенного способа прогноза, нами разработан алгоритм наблюдения за детьми, родившихся у женщин с СД 1 типа, на протяжении первого года жизни, в амбулаторно-поликлинических условиях.

Ребенку, родившемуся у женщины с СД 1 типа, рекомендуется естественное вскармливание, контроль темпов нарастания массы и длины тела, расчет питания ежемесячно (при искусственном вскармливании – 1 раз в 2 недели).

В 3 месяца определяются основные антропометрические показатели, оценка уровня гликемии, расчет риска формирования паратрофии. Если риска не прогнозируется или он низок, то ребенок наблюдается в соответствии со стандартом. Если риск паратрофии высок, то назначаются индивидуальные рекомендации по введению продуктов и блюд прикорма, контроль уровня гликемии ежемесячно, контроль темпов нарастания массы и длины тела, биохимическое исследование липидного спектра крови и консультация эндокринолога.

В представленном алгоритме определены сроки исследования уровня гликемии и липидного спектра крови. Обосновано привлечение к наблюдению за данным контингентом детей врача-эндокринолога.

Выводы

1. При одинаковом уровне гликированного гемоглобина у беременных с СД 1 типа на помповой инсулинотерапии уменьшается частота преждевременных родов, макросомии и ДФ по сравнению с режимом множественных подкожных инъекций инсулина. Установлена корреляционная связь между способом введения инсулина и частотой ДФ ($r=0,33$, $p=0,041$). У новорожденных от женщин с СД 1 типа ДФ выявляется в 66,6% случаев. Частота формирования и степень тяжести ДФ зависит от степени компенсации СД на момент зачатия ($r=0,56$, $p=0,033$), длительности сахарного диабета ($r=0,564$, $p=0,023$) и способа введения инсулина ($r=0,67$, $p=0,024$).

2. В периоде новорожденности у детей от женщин с СД 1 типа в 71,65% случаев при рождении выявляется гипогликемия, повышенное содержание С-пептида, гипопроотеинемия, а у детей с признаками ДФ – повышенное содержание триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем С-пептида и триглицеридов (ТГ) в плазме крови ($r=0,51$, $p=0,034$). Неонатальный период сопровождается высокой частотой синдрома дыхательных расстройств (66,6%) и перинатального поражения ЦНС преимущественно средне-тяжелой и тяжелой степени (78,3%), гипербилирубинемией (46,6%) и требует проведения интенсивной терапии.

3. Состояние здоровья детей с ДФ на первом году жизни характеризуется формированием паратрофии (50%), высокой частотой резидуальных явлений перинатального поражения центральной нервной системы (64%), отставанием в нервно-психическом развитии (8%), рецидивирующими ОРЗ (46,6%), нарушения состава микрофлоры кишечника (38,3%). Выявлена обратная заметная корреляционная связь между длительностью грудного вскармливания и частотой избыточной массы ($r= - 0,61$, $p=0,048$).

4. На протяжении первого года жизни у детей, родившихся с признаками ДФ, средний уровень гликемии у детей с признаками ДФ достоверно превышал

таковой по сравнению с детьми группы сравнения, регистрировалось повышение содержания ТГ, ЛПНП, холестерина во втором полугодии жизни. Установлены прямые умеренные корреляционные связи между частотой гипергликемии и избыточного веса ($r=0,44$, $p=0,031$), между уровнем ТГ и избыточным весом ($r=0,36$, $p=0,031$) и уровнем ЛПНП и избыточным весом ($r=0,44$, $p=0,029$).

5. На основании клинико-anamнестических данных, определении уровня гликемии в 3-месячном возрасте возможно прогнозирование формирования паратрофии у наблюдаемых детей. Чувствительность алгоритма к наличию паратрофии составляет 73,5%, специфичность 73,1%. Эффективность метода составляет –73,3 %.

Практические рекомендации

1. У женщин с СД 1 типа на момент зачатия и на протяжении всей беременности и периода грудного вскармливания необходимо поддерживать уровень гликемии, как у здоровых женщин. При необходимости требуется перевод на помповую инсулинотерапию при планировании беременности.

2. После выписки из стационара детям от женщин с СД 1 типа рекомендуется динамическое наблюдение педиатра не менее 5 раз на протяжении первого года жизни (в 1 месяц, 3, 6, 9, 12 месяцев жизни), а также максимально длительное поддержание грудного вскармливания.

3. Дети, родившиеся у матерей с СД 1 типа, должны наблюдаться в амбулаторно-поликлинических условиях не только у педиатра, но и у эндокринолога.

4. Динамическое исследование уровня гликемии целесообразно проводить в 3 месяца с целью выявления риска паратрофии. Используя предложенные диагностические признаки и решающее правило в возрасте 3 месяцев в амбулаторно-поликлинических условиях, целесообразно проведение расчета риска формирования паратрофии для определения дифференцированной тактики назначения персонализированной программы вскармливания.

5. Алгоритм наблюдения предусматривает динамические исследования уровня гликемии, липидного спектра крови в 6 и 12 месяцев, мультидисциплинарный подход с привлечением врача-эндокринолога.

Список сокращений

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГИПЦНС – гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы

ДФ – диабетическая фетопатия

ДХЛЖ – дополнительная хорда левого желудочка

ДЦП – детский церебральный паралич

ЖП – желчный пузырь

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МИИ – множественные инъекции инсулина

МКБ – международная классификация болезней

МПП – межпредсердная перегородка

НСГ – нейросонография

ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ПЖ – поджелудочная железа

ППИИ – постоянная подкожная инфузия инсулина

РАСПИМ – Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины

РДС – респираторный дистресс-синдром

СД – сахарный диабет

СЗРП – синдром задержки развития плода

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФФК – функционирующие фетальные коммуникации

ХВМИ – хроническая внутриматочная инфекция

ХС – холестерин

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность

ЦИ – церебральная ишемия

ЦНС – центральная нервная система

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Эхо-КГ – эхокардиография

CPAP – Constant Positive Airway Pressure

Список литературы

1. Айламазян Э. К., Аржанова О.Н., Коган И.Ю., Абашова Е.И. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. Руководство для врачей. Гэотар-Медиа, 2017
2. Бабиянц А.Я., Афонин А.А. Динамика показателей мозгового кровотока детей первого года жизни, рожденных женщинами с сахарным диабетом. Педиатрия. 2012; 91:31-34.
3. Белоусова Т.В., Андрюшина И.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (1): 23–30.
4. Бердышева О.И., Вахлова И.В., Зайкова И.О. Клинико-метаболические нарушения и пути их коррекции у детей с ожирением. Уральский медицинский журнал. 2012. № 7 (99). С. 23-27
5. Боровик Н.В., Потин В.В., Рутенбург Е.Л. Диабетические микрососудистые осложнения (ретинопатия и нефропатия) и беременность. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;2:75-82.
6. Володин Н. Н. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание. Под ред акад. Н.Н.Володина. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2013.896с.
7. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Современные аспекты предгравидарной подготовки у женщин с сахарным диабетом. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;1:79-89.
8. Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., Будыкина Т.С., Морохотова Л.С., Буйвало Т.А. Осложнения беременности у женщин с сахарным диабетом и возможности их коррекции. Альманах клинической медицины. 2015;37:24-31.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й выпуск). Сахарный диабет. 2017;20(1S):1-121.

10. Демидова И. Ю., Арбатская Н. Ю., Мельникова Е. П. Актуальные проблемы компенсации сахарного диабета при беременности. Сахарный диабет. 2009;4:32 - 36.
11. Дзгоева Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2015;3:10-17.
12. Диагностика и лечение гипогликемии новорожденных. Клинические рекомендации. 2015, 58 с. <http://www.raspm.ru/files/gipoglikemia.pdf>
13. Евсюкова И.И. Сахарный диабет. Беременные и новорождённые. М.: Миклош, 2009. 273с.
14. Евсюкова И.И. Состояние новорожденных детей в современных условиях лечения их матерей, больных сахарным диабетом. Журнал акушерства и женских болезней. 2006;1:17-20.
15. Есяян Р. М., Григорян О. Р., Пекарева Е.В. Роль компенсации углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом 1 типа в развитии перинатальных осложнений. Сахарный диабет. 2009;4:23–27.
16. Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Петренко Ю.В. Гипогликемия новорожденных. Акушерство и гинекология. 2014;5:19-26.
17. Карпова А.Л., Нароган М.В., Дегтярев Д.Н., Мостовой А.В. и др. Диагностика и лечение полицитемии у новорожденных детей. Клинический протокол. Неонатология. 2013;1:70-75.
18. Коваленко Т.В. Диабетическая фетопатия. Практическая медицина. 2008; 27:48-50
19. Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Перинатальное программирование артериальной гипертензии у ребенка. Вестник Российской академии медицинских наук. 2013; 6:34-38.
20. Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Чечнева М.А., Лысенко С.Н., Ермакова Л.Б. Антенатальная ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии и макросомии. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. Т. 1. № 1. С. 51-53

21. Кутявина Т.А., Захарова С.Ю., Дерябина Е.Г. Состояние новорожденных от матерей с сахарным диабетом 1 типа в современных условиях. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий», 24-27 февраля 2015. М.: УП Принт; 2015: 278.
22. Леонова И.А., Иванов Д.О. Фетальное программирование и ожирение у детей. Детская медицина Северо-Запада, 2015, 6 (3): 28-41.
23. Мирошник Е.В., Рюмина И.И., Зубков В.В. Влияние сахарного диабета матери на здоровье новорожденного. Акушерство и гинекология. 2016;9:45-49.
24. Нейман Е. Г., Шитьковская Е. П., Ильенкова Н. А., Чикунов В. В., Прокопцева Н. Л. Особенности неонатального периода у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. Сибирское медицинское обозрение. 2014;4:75-78.
25. Нетребенко О.К. Постнатальное программирование: белок в питании грудных детей. Педиатрия. Журнал Им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94. № 1. С. 113-121.
26. Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А. В. Эффективность различных режимов инсулинотерапии у больных с сахарным диабетом 1 типа во время беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;3: 77-82.
27. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика, 2015. 136 с.
28. Солодкова И.В., Мельникова Л.Н., Паршина Н.В., Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Федосеева Т.А. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии Санкт-Петербург, 2016. 450-462 с.
29. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по помповой терапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом. Москва, 2015. 32 с.

30. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2015;38 (Supplement 1):S77-S79.
31. Arenz S., Rückerl R., Koletzko B., von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(10):1247-1256.
32. Aris I.M., Soh S.E., Tint M.T., Saw S.M., Rajadurai V.S., Godfrey K.M. et al. Associations of gestational glycemia and prepregnancy adiposity with offspring growth and adiposity in an Asian population. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1104-1112.
33. Ashworth M.A., Leach F.N., Milner R.D. Development of insulin secretion in the human fetus. *Arch Dis Child*. 1973;48:151-152.
34. Barker D.J. Intrauterine programming of adult disease. *Mol Med Today*. 1995;1:418-23.
35. Barrett H.L., Nitert M.D., H. David McIntyre H.D., Callaway L.K. Normalizing Metabolism in Diabetic Pregnancy: Is It Time to Target Lipids? *Diabetes Care*. 2014; 37(5): 1484-1493.
36. Benhamou P.Y., Somers F., Lablanche S., Debaty I., Borel A.L., Nasse L., Stanke-Labesque F., Faure P., Boizel R., Halimi S. Impact of flexible insulin therapy on blood glucose variability, oxidative stress and inflammation in type 1 diabetic patients: The VARIAFIT study. *Diabetes Metab*. 2014;40(4):278-283.
37. Boardman J.P., Wusthoff C.J., Cowan F.M. Hypoglycaemia and neonatal brain injury. *Archives of disease in childhood-Education & practice edition*. 2013;98(1):2-6.
38. Callesen N.F., Damm J., Mathiesen J.M., Ringholm L., Damm P., Mathiesen E.R. Treatment with the long-acting insulin analogues detemir or glargine during pregnancy in women with type 1 diabetes: comparison of glycaemic control and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(6):588-92.

39. Colstrup M., Mathiesen E. R., Damm P. et al. Pregnancy in women with type 1 diabetes: Have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(17):1682-1686.
40. Cyganek K., Skupien J., Kutra B. et al. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control. *Endocrine*. 2017;55(2):447-455.
41. DCCT Research Group. Effects of pregnancy on microvascular complications in the Diabetic Control and Complications Trial. *Diabet Care*. 2000; 23:1084-1091.
42. Deryabina E., Zaharova S., Kutjavina T. Insulin pumps, multiple daily insulin injections and perinatal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2015;17(S1):A-55.
43. Donnelley E.L., Raynes-Greenow C.H., Turner R.M., Carberry A.E., Jeffery H.E. Antenatal predictors and body composition of large-for-gestational-age newborns: perinatal health outcomes. *J Perinatol*. 2014;34:698-704.
44. Ekelund U., Ong K., Linne Y., Neovius M., Brage S., Dunger D.B. et al. Upward weight percentile crossing in infancy and early childhood independently predicts fat mass in young adults: the Stockholm Weight Development Study (SWEDES). *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83:324–330.
45. Eriksson U.J., Wentzel P. The status of diabetic embryopathy. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2016;121(2):96-112.
46. Feig D.S., Hwee J., Shah B.R., Booth G.L., Bierman A.S., Lipscombe L.L. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996–2010. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1590-1596.
47. Freinkel N., Lewis N.J., Akazawa S., Roth S.I., Gorman L. The honeybee syndrome - implications of the teratogenicity of mannose in rat-embryo culture. *N Engl J Med*. 1984;310: 223-230.

48. Freinkel N. Of pregnancy and progeny. The Banting Lecture 1980. *Diabetes*. 1980;29:1023-35.
49. Fullerton B., Jeitler K., Seitz M., Horvath K., Berghold A., Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Wiley-Blackwell, 2014. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009122.pub2>
50. Gallos I.D., Sivakumar K., Kilby M.D., Coomarasamy A., Thangaratinam S., Vatish M. Pre-eclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: a meta-analysis. *BJOG*. 2013;120:1321–1332.
51. Giussani D.A., Niu Y., Herrera E.A., Richter H.G., Camm E.J., Thakor A.S., Kane A.D., Hansell J.A., Brain K.L., Skeffington K.L., Itani N., Wooding F.B., Cross C.M., Allison B.J. Heart disease link to fetal hypoxia and oxidative stress. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 814:77–87.
52. Glinianaia S.V., Tennant P.W., Bilous R.W. et al. HbA(1c) and birthweight in women with pre-conception type 1 and type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012;55:3193-203.
53. Hawdon J.M. Definition of neonatal hypoglycaemia: time for a rethink? *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2013;98(5):F382-F383.
54. Hay Jr.W.W. Care of the infant of the diabetic mother. *Current diabetes reports*. 2012;12 (1):4-15.
55. Hernandez TL, Barbour LA. A standard approach to continuous glucose monitor data in pregnancy for the study of fetal growth and infant outcomes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2013;15(2):172-179.
56. Hod M., Jovanovic L., Di Renzo G. C., De Leiva A., Langer O., eds. *Textbook of diabetes and pregnancy*. Third edition. CRC Press, Taylor & Francis Group, 2016: 547.
57. Hou R.L., Zhou H.H., Chen X.Y., Wang X.M., Shao J., Zhao Z.Y. Effect of maternal lipid profile, C-peptide, insulin, and HBA1c levels during late

- pregnancy on large-for-gestational age newborns. *World J Pediatr.* 2014;10:175-181.
- 58.Houde A.A., Hivert M.F., Bouchard L. Fetal epigenetic programming of adipokines. *Adipocyte.* 2013;2:41-46.
- 59.Hui L., Schooling C.M., Leung S.S., Mak K.H., Ho L.M., Lam T.H. et al. Birth weight, infant growth, and childhood body mass index: Hong Kong's children of 1997 birth cohort. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine.* 2008;162:212–218.
- 60.International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas update poster, 7th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
- 61.Joint recommendation of the Professional Diabetes and Pregnancy Group, the German Diabetes Society, the German Society of Gynecology and Obstetrics, the German-Austrian Society of Neonatology and Pediatric Intensive Care Medicine and the German Society of Perinatal Medicine for managing newborn infants of diabetic mothers. *ZGeburtshilfeNeonatol.* 1996; 200(2):79.
- 62.Jovanovic L., Peterson L., Peterson C.M., Reed G.F. et al. Maternal postprandial glucose levels predict birth weight; The Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*1991;164:103–111.
- 63.Knorr S., Stochholm K., Vlachová Z., Bytoft B., Clausen T.D., Jensen R.B., Jensen D.M. Multisystem morbidity and mortality in offspring of women with type 1 diabetes (The EPICOM Study): a register-based prospective cohort study. *Diabetes care.* 2015; 38(5):821-826.
- 64.Kuhl C., Andersen G.E., Hertel J., Molsted-Pedersen L. Metabolic events in infants of diabetic mothers during first 24 hours after birth. I. Changes in plasma glucose, insulin and glucagon. *ActaPaediatr Scand.* 1982;71:19-25.
- 65.Kulkarni S.R., Kumaran K., Rao S.R., et al. Maternal lipids are as important as glucose for fetal growth: findings from the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2706-2713.

- 66.Liebl A., Henrichs H.R., Heinemann L., et al. Continuous Glucose Monitoring: Evidence and Consensus Statement for Clinical Use. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2013;7(2):500-519.
- 67.Lucas A., Morley R., Cole T.J. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ*. 1988;297:1304-1308.
- 68.Lund-Blix N.A., Stene L.C., Rasmussen T., Torjesen P.A., Andersen L.F., Rønningen K.S. Infant feeding in relation to islet autoimmunity and type 1 diabetes in genetically susceptible children: the MIDIA study. *Diabetescare*. 2015;38(2):257-263.
- 69.Mazze R., Yogev Y., Langer O. Measuring glucose exposure and variability using continuous glucose monitoring in normal and abnormal glucose metabolism in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(7):1171-1175.
- 70.McCance D.R. Diabetes in pregnancy. *Best Pract Res ClinObstetGynaecol*. 2015 ;29(5):685-699.
- 71.Mert M.K., Satar M., Özbarlas N., Yaman A., Özgünen F.T., Asker H.S., Çekinmez E.K., Tetiker T. Troponin T and NT ProBNP levels in gestational, type 1 and type 2 diabetic mothers and macrosomic infants. *PediatrCardiol*. 2016;37(1):76-83.
- 72.Metzger B.E., Persson B., Lowe L.P. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. *Pediatrics*. 2010;126:e1545-1552.
- 73.Middleton P., Crowther C.A., Simmonds L. Different intensities of glycaemic control for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD008540. DOI: 10.1002/14651858.CD008540.pub4.
- 74.Mimouni F.B., Mimouni G., Bental Y.A. Neonatal management of the infant of diabetic mother. *PediatTherapeut*. 2013;4(186):2161-0665.
- 75.Mitanchez D., Yzydorczyk C., Siddeek B., Boubred F., Benahmed M., &Simeoni U. The offspring of the diabetic mother—short-and long-term

- implications. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015; 29(2):256-269.
76. Moore T.R. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:641-650.
77. Musaad S.M., Donovan S.M., Fiese B.H., STRONG Kids Research Team. Parental perception of child weight in the first two years-of-life: a potential link between infant feeding and preschoolers' diet. *Appetite*. 2015;91:90-100.
78. Nadeem M., Murray D. M., Boylan G. B., Dempsey E. M., & Ryan C. A. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMC Pediatrics*. 2011;11(1):1.
79. Ornoy A., Reece E.A., Pavlinkova G., Kappen C., & Miller R.K. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2015;105(1):53-72.
80. Owen C.G., Whincup P.H., Cook D.G. Breast-feeding and cardiovascular risk factors and outcomes in later life: evidence from epidemiological studies. *Proc Nutr Soc*. 2011;70(4):478-484.
81. Özbörü Aşkan Ö., Bozaykut A., Sezer R.G., Güran T., Bereket A. Effect of Maternal Factors and Fetomaternal Glucose Homeostasis on Birth Weight and Postnatal Growth. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(3):168-174.
82. Pedersen J. *The Pregnant Diabetic and her Newborn. Problems and management*. Copenhagen: Munksgaard, 1967.
83. Redsell S.A., Edmonds B., Swift J.A., Siriwardena A.N., Weng S., Nathan D., Glazebrook C. Systematic review of randomised controlled trials of interventions that aim to reduce the risk, either directly or indirectly, of overweight and obesity in infancy and early childhood. *Matern Child Nutr*. 2016;12(1):24-38.
84. Rosenn B, Miodovnik M, Dignan PS, Siddiqi TA, Khoury J, et al. Minor congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic women: association with poor glycemic control. *Obstet Gynecol*. 1990;76:745-749.

85. Secher A.L., Bytoft B., Tabor A., Damm P., Mathiesen E.R. Fetal sonographic characteristics associated with shoulder dystocia in pregnancies of women with type 1 diabetes. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2015;94(10):1105-1111.
86. Secher A.L., Parellada C.B., Ringholm L., Ásbjörnsdóttir B., Damm P., & Mathiesen E.R. Higher gestational weight gain is associated with increasing offspring birth weight independent of maternal glycemic control in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;37(10):2677-2684.
87. Simental-Mendía L.E., Castañeda-Chacón A., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. Birth-weight, insulin levels, and HOMA-IR in newborns at term. *BMC Pediatr*. 2012;12:94.
88. Symonds M.E., Mendez M.A., Meltzer H.M., Koletzko B., Godfrey K., Forsyth S., van der Beek E.M. Early life nutritional programming of obesity: mother-child cohort studies. *Ann Nutr Metab*. 2013;62:137-45.
89. Tam E.W.Y, Haeusslein L.A., Bonifacio S.L. et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. *The Journal of Pediatrics*. 2012;161(1):88-93.
90. Thompson D. et al. Diabète et grossesse. *Can J Diabetes* 2013; 37: 548-566
91. Tin W. Defining neonatal hypoglycaemia: a continuing debate. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. WB Saunders. 2014;19(1):27-32.
92. Toledano Y., Hadar E., Hod M. Diabetes in pregnancy. *International Textbook of Diabetes Mellitus, Fourth Edition, Fourth Edition*. 2015:823-835.
93. Toledano Y., Hadar E., Hod M. Safety of insulin analogues as compared with human insulin in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(7):963-973.
94. Topcuoglu S., Karatekin G., Yavuz T., Arman D., Kaya A., Gursoy T., Ovalı F. The relationship between the oxidative stress and the cardiac hypertrophy in infants of diabetic mothers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(1):104-109.

95. Uesugi K.H., Dattilo A.M., Black M.M., Saavedra J.M. Design of a Digital-Based, Multicomponent Nutrition Guidance System for Prevention of Early Childhood Obesity. *Journal of Obesity*. 2016;2016:1-12.
96. Vlachová Z., Bytoft B., Knorr S., Clausen T.D., Jensen R.B., Mathiesen E.R., Damm P. Increased metabolic risk in adolescent offspring of mothers with type 1 diabetes: the EPICOM study. *Diabetologia*, 2015; 1-10.
97. Voormolen D. N., DeVries J. H., Evers I. M. et al. The efficacy and effectiveness of continuous glucose monitoring during pregnancy: a systematic review. *Obstetrical & gynecological survey*. 2013;68(11):753-763.
98. Wang D., Xu S., Chen H., Zhong L., Wang Z. The associations between triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratios and the risks of gestational diabetes mellitus and large-for-gestational-age infant. *Clinical endocrinology*. 2015; 83(4):490–497
- Wen L.M., Rissel C., He G. The Effect of Early Life Factors and Early Interventions on Childhood Overweight and Obesity 2016. *J Obes*. 2017; 2017:1-3.
99. Weng S.F., Redsell S.A., Swift J.A., Yang M. & Glazebrook C.P. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Archives of Disease in Childhood*. 2012;97:1019–1026.
100. White D., Waugh N., Elliott J., Lawton J., Barnard K., Campbell M. J., Heller S. The Relative Effectiveness of Pumps Over MDI and Structured Education (REPOSE): study protocol for a cluster randomised controlled trial. *BMJ open*. 2014;4(9): e006204.
101. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2 ed. Geneva: World Health Organization. 1999.
102. Yeh J., Berger S. Cardiac Findings in Infants of Diabetic Mothers. *NeoReviews*. 2015;16(11):e624-e630.

103. Yu Z., Han S., Zhu J., et al. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e61627.