Фенотип новорожденного с диабетической фетопатией

Мирошник Е.В.¹,
Рюмина И.И.²,
Орбу А.М.¹,
Нароган М.В.^{2, 3},
Алексеев А.А.⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119991, г. Москва, Российская Федерация

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – заболевание, характеризующееся умеренной гипергликемией, впервые выявленной во время беременности и не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета (СД). Известно, что СД и ГСД в частности оказывают неблагоприятное влияние на состояние новорожденных, однако современная система диагностики СД, лечения и наблюдения за беременными позволяет вовремя нормализовать уровень глюкозы в крови беременной и уменьшить негативный эффект гипергликемии.

Цель – определить основные критерии диагностики симптомокомплекса «диабетическая фетопатия», и установить частоту встречаемости этих критериев у новорожденных, родившихся у женщин с СД.

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены 1579 беременных в возрасте от 21 года до 42 лет, страдающих СД и родивших детей в период с 2014 по 2017 г. Проведен анализ медицинской документации.

Результаты. У 53,6% новорожденных были диагностированы различные патологические состояния, осложнившие течение неонатального периода, из них всего 12 детям был поставлен диагноз «диабетическая фетопатия», что составило 0,76%. Компенсация СД во время беременности у матери объясняет низкую частоту диабетической фетопатии в группе детей, родившихся у этих матерей. Чаще всего диагноз диабетической фетопатии ставился детям, матери которых страдали ГСД (11 из 12 детей). Частота встречаемости диагноза «диабетическая фетопатия» не зависела от возраста матери.

Заключение. Как заболеваемость, так и смертность новорожденных могут быть снижены за счет тщательного контроля уровня глюкозы в крови на протяжении всей беременности, а также на этапе ее планирования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мирошник Е.В., Рюмина И.И., Орбу А.М., Нароган М.В., Алексеев А.А. Фенотип новорожденного с диабетической фетопатией // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020 Т. 8, № 4. С. 28–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-4-28-32>

Статья поступила в редакцию 20.10.2020. Принята в печать 09.11.2020.

Ключевые слова:

диабетическая фетопатия, сахарный диабет, макросомия плода, гипергликемия, гиперинсулинизм, новорожденные

The phenotype of a newborn with diabetic fetopathy

Miroshnik E.V.¹,
Ryumina I.I.²,
Orbu A.M.¹,
Narogan M.V.^{2,3},
Alekseev A.A.⁴

¹ Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

² Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology National Medical Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation

Gestational diabetes mellitus (GSD) is a disease characterized by moderate hyperglycemia, first detected during pregnancy and does not meet the criteria for «manifest» diabetes mellitus (DM).

The aim of the study was to determine the main criteria for the diagnosis of the “diabetic fetopathy” symptom complex, and to establish the frequency of these criteria in newborns born to women with diabetes.

Material and methods. The retrospective study included 1579 pregnant women aged 21 to 42, who had diabetes and had given birth to children between 2014 and 2017. We analyzed medical documentation.

Results. 53.6% newborns had various problems of neonatal period, and 12 children were diagnosed with diabetic fetopathy (0.76%). Compensation for DM during pregnancy can explain the low incidence of diabetic fetopathy in the group of children born to these mothers. Most often, the diagnosis of diabetic fetopathy was in children from mothers with GSD (11 out of 12 children). The frequency of diabetic fetopathy in children did not depend on the age of the mothers.

Conclusion. Morbidity and mortality in newborns can be reduced by carefully monitoring blood glucose levels throughout pregnancy, as well as at the planning stage.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The author declare no conflict of interests.

For citation: Miroshnik E.V., Ryumina I.I., Orbu A.M., Narogan M.V., Alekseev A.A. The phenotype of a newborn with diabetic fetopathy. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2020; 8 (4): 28–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-4-28-32> (in Russian)

Received 20.10.2020. **Accepted** 09.11.2020.

Keywords:

diabetic fetopathy, diabetes mellitus, fetal macrosomia, hyperglycemia, hyperinsulinism, newborns

В настоящее время достигнут существенный прогресс в лечении сахарного диабета (СД), его осложнений, наблюдение и лечение беременных с различными типами СД привело к уменьшению числа детей с тяжелой диабетической фетопатией [1]. В 2012 г. принят Российский национальный консенсус по ведению больных гестационным сахарным диабетом (ГСД) (далее – Консенсус), в котором на основании результатов исследования «Гипергликемия и неблагоприятный исход беременности» (The HAPO Study) пересмотрены критерии диагностики этой патологии и даны рекомендации по лечению [2]. ГСД – это заболевание, характеризующееся умеренной гипергликемией, впервые выявленной во время беременности и не соответствующей критериям манифестного (СД) [3].

В России, по данным Государственного регистра сахарного диабета, распространенность ГСД составляет 8–9% [3, 4]. По данным международных исследований, около 17% всех беременностей осложняется ГСД, и наблюдается тенденция к росту заболеваемости [5–10].

Достаточно сложно дифференцировать манифестный СД и ГСД во 2-й половине беременности, когда развивается

физиологическая инсулинорезистентность; в настоящее время диагноз «нарушенная толерантность к глюкозе» во время беременности не используется, и любое нарушение углеводного обмена, впервые возникшее или выявленное во время беременности, определяется как ГСД [11]. На фоне активного наблюдения за больными ГСД с применением лечения, соответствующего требованиям Консенсуса, отмечается снижение частоты осложнений со стороны плода по сравнению со стандартным (не интенсифицированным) ведением таких больных, однако общая частота осложнений беременности и заболеваемость новорожденных при ГСД, тем не менее, остается высокой [12]. Показатели перинатальной смертности новорожденных с массой тела ≥ 4 кг в 1,5–3 раза выше, чем при рождении детей с нормальными весовыми параметрами [13, 14]. Нарушение углеводного обмена во время беременности может вызывать длительные неблагоприятные последствия как для матери, так и для ребенка. Впервые симптомокомплекс, включающий большую массу тела при рождении, характерные черты внешнего облика, гипогликемию и другие патологические состояния периода новорожденности, был описан Kloos

в 1951 г. как «диабетическая эмбриопатия», а в 1955 г. Worm описал его как «диабетическую фетопатию» [11]. С течением времени представление о диабетической фетопатии менялось. В первом издании национального руководства по неонатологии различают диабетическую фетопатию, для которой одним из ведущих признаков является внешний вид с характерными чертами, и диабетическую эмбриопатию, которая, кроме этого, предполагает наличие пороков развития [15].

Цель исследования – определить частоту диагностирования диабетической фетопатии у детей, родившихся у матерей с различными формами СД, и ретроспективно определить, на основании каких критериев ставился этот диагноз.

Материал и методы

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом и осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции от 2013 г., Форталеа, Бразилия) и международным стандартом проведения клинических исследований GCP (качественная клиническая практика).

В ретроспективное исследование были включены 1579 беременных в возрасте от 21 года до 42 лет, страдающих СД и родивших детей в период с 2014 по 2017 г. Проведен анализ медицинской документации 12 детей, которым был поставлен диагноз «диабетическая фетопатия».

Статистический анализ осуществлен с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США). Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. При описании нормально распределенных переменных указывали среднее и стандартное отклонение ($M \pm s$). Сравнение переменных в динамике для нормально распределенных количественных признаков проводили с использованием *t*-критерия для зависимых выборок. Количественные показатели в разных группах сравнивали при

помощи критерия Манна–Уитни (для двух групп). Качественные показатели представляли в виде абсолютного числа наблюдений. Различия считали статистически значимым и при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Диагностику и лечение больных СД женщин осуществляли в строгом соответствии с Консенсусом [11].

Из 1579 детей, рожденных от матерей с разными видами СД, 45,6% детей родились здоровыми и были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 3–5-е сутки жизни; у 53,6% были диагностированы различные патологические состояния, осложнившие течение неонатального периода, однако диагноз диабетической фетопатии был поставлен лишь 12 детям, что составило 0,76%. Чаще всего такой диагноз ставился детям, матери которых страдали ГСД (11 из 12 детей). Частота встречаемости диагноза «диабетическая фетопатия» не зависела от возраста матери, частота кесарева сечения в этой группе была в 2 раза выше, чем физиологических родов.

Ни у одного из обследованных новорожденных не обнаружили полный набор симптомов, представленный в литературе (табл. 1), частота встречаемости различных симптомов, характеризующих диабетическую фетопатию, представлена в табл. 2. Следует отметить, что один из таких специфичных симптомов, как макросомия, встречался далеко не у всех детей (у 8 из 12), хотя этот симптом является одним из самых упоминаемых и очевидных, особенно с точки зрения фенотипа, на основании которого ставится диагноз. Известно, что макросомия плода и рождение крупного к сроку гестации ребенка – фактор риска акушерских осложнений, он повышает риск развития ожирения и СД у взрослых [16]. Гипогликемия, которую отечественные авторы также отмечают как основной симптом, не была зарегистрирована ни у одного ребенка; редко встречались гипербилирубинемия (у 3 из 12) и дыхательные расстройства (у 2 из 12), пороки развития (1 из 12). Только у 2 детей сочета-

Таблица 1. Различные варианты симптомокомплекса диабетической фетопатии

Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. Москва, 2008	Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие: в 2 т. Т. 1. Москва, 2016	Проект клинических рекомендаций «Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных», 2016
Крупный плод (масса тела >4000 г)	Макросомия, лунообразное лицо	Макросомия и задержка внутриутробного развития, врожденные аномалии
Гипогликемия	Гипогликемия	Гипогликемия
Отечный синдром	Тахипноэ, одышка, приступы апноэ	Гипокальциемия
Гипербилирубинемия	Гипербилирубинемия	Гипербилирубинемия
Петехии и кровоизлияния		Кардиореспираторные нарушения
Гепато- и кардиомегалия	Кардиомегалия	Асфиксия
Угнетение функций ЦНС	Угнетение центральной нервной системы, гипервозбудимость	Родовая травма
Морфофункциональная незрелость		Респираторный дистресс-синдром
Дыхательные расстройства		Гипертрофическая кардиомиопатия
Родовая травма		Полицитемия
		Гипомагниемия
		Родовая травма

Таблица 2. Симптомокомплекс, выявленный у детей с диагнозом «диабетическая фетопатия»

Дети	Макросомия	Гипербилирубинемия	Гипогликемия	Угнетение функций ЦНС	Пороки развития	Дыхательные расстройства	Асфиксия при рождении	Неонатальная инфекция
Ребенок В.	1	0	0	0	0	1	0	0
Ребенок И.	1	1	0	0	0	0	1	0
Ребенок М.	1	0	0	0	0	0	0	0
Ребенок А.	1	0	0	0	0	0	0	0
Ребенок Н.	1	0	0	0	0	0	0	0
Ребенок Н.	0	0	0	1	0	0	0	0
Ребенок П.	0	1	0	0	0	0	0	1
Ребенок Х.	0	0	0	0	0	0	0	0
Ребенок М.	1	0	0	1	0	1	0	0
Ребенок П.	1	0	0	0	0	0	1	0
Ребенок Е.	1	0	0	0	1	0	0	1
Ребенок Д.	0	1	0	0	0	0	0	0

лись 3 признака, которые наиболее часто упоминаются при описании симптомокомплекса диабетической фетопатии.

Таким образом, вызывает сомнения, что диагноз «диабетическая фетопатия» ставится на основании четких критериев. Вероятно, это наряду с изменениями тактики ведения беременности с СД является одной из причин столь низкой распространенности диабетической фетопатии в структуре заболеваемости неонатального периода. Следует отметить, что термин «диабетическая фетопатия» сейчас практически не встречается в зарубежной литературе.

Однако высокая заболеваемость новорожденных, родившихся у матерей с СД, требует особого внимания, поэтому всех детей, родившихся у матерей с СД, необходимо классифицировать в соответствии с МКБ-10: (P70.0 Синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом или P70.1 Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом), что позволит организовать наблюдение и предотвратить у ребенка отдаленные последствия СД матери во время беременности.

Заключение

Использование новых Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ГСД способствует более раннему выявлению и началу лечения этой патологии, а также приводит к снижению частоты осложнений беременности и родов [17]. Этот факт представляется нам очень значимым, учитывая высокую распространенность ГСД в структуре заболеваемости беременных. В настоящее время термин «диабетическая фетопатия» утратил свою актуальность; компенсация СД во время беременности у матери объясняет низкую частоту специфических симптомов в группе детей, родившихся у этих матерей. Однако высокая заболеваемость детей в неонатальном периоде, на наш взгляд, требует классифицировать их с указанием на СД матери во время беременности, что, безусловно, будет способствовать настороженности неонатологов и педиатров в отношении состояния здоровья этой группы детей в последующем.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мирошник Елена Владимировна (Elena V. Miroshnik) – заведующая педиатрическим отделением № 1 с койками для новорожденных ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, Москва, Российская Федерация

E-mail: miroshnikelena@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9692-6435>

Рюмина Ирина Ивановна (Irina I. Ryumina) – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, профессор кафедры неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Москва, Российская Федерация

E-mail: i_ryumina@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1831-887X>

Орбу Антон Маркович (Anton M. Orbu) – врач-педиатр педиатрического отделения № 1 с койками для новорожденных ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ, Москва, Российская Федерация

E-mail: orbu.anton@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7583-1325>

Нароган Марина Викторовна (Marina V. Narogan) – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-3160-905X>

E-mail: m_narogan@oparina4.ru

Алексеев Алексей Алексеевич (Alexey A. Alekseev) – научный сотрудник физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5347-6884>
 E-mail: alekseev@physics.msu.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. NICE guideline (NG3). Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period 2008 (last update 2015). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3> (date of access September 18, 2016)
2. Грязнова И.М., Второва В.Г. Сахарный диабет и беременность. Москва : Медицина, 1985. 207 с.
3. Древалъ А.Т., Шестакова Т.П., Бунак И.В. Применение современных подходов к диагностике гестационного сахарного диабета в Московской области // Русский медицинский журнал. 2015. № 8. С. 464–466.
4. Сметанина С.А., Суплотова Л.А., Бельчикова Л.Н., Новаковская Н.А. Распространенность нарушений углеводного обмена у женщин Крайнего Севера в период гестации // Материалы V Всероссийского диabetологического конгресса. Москва, 2010. 462 с.
5. International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. Brussels, 2015.
6. Webber J., Charlton M., Johns N. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period (NG3) // Br. J. Diabetes. 2015. Vol. 15, N 3. P. 107–111.
7. Nankervis A. et al. ADIPS Consensus Guidelines for the testing and diagnosis of gestational diabetes mellitus in Australia. Australasian Diabetes in Pregnancy Society, 2012.
8. Sacks D.A. et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel – recommended criteria the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study // Diabetes Care. 2012. Vol. 35, N 3. P. 526–528.
9. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus a public health perspective // Diabetes Care. 2007. Vol. 30, suppl. 2. P. S141–S146.
10. Cheung N.W., Byth K. Population health significance of gestational diabetes // Diabetes Care. 2003. Vol. 26, N 7. P. 2005–2009.
11. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. и др. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. 2012. № 4. С. 4–10.
12. Петров Ю.А., Оздоева И.М.-Б., Султыгова Л.А. Особенности гестационного периода и его исходы при сахарном диабете // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 5. С. 93–97.
13. Кулаков В.И. (ред.). Акушерство и гинекология : клинические рекомендации. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 538 с.
14. Эзутаган С.Г. Перинатальная асфиксия: материалы конференции «Первичная и реанимационная помощь новорожденным в родильном зале. Результаты внедрения приказа Минздрава России № 372. Проблемы. Перспективы развития». Самара, 2000.
15. Володин Н.Н. (ред.). Неонатология : национальное руководство. Москва, 2008. 749 с.
16. Hillier T.A., Pedula K.L., Schmidt M.M., Mullen J.A., Charles M.A., Pettitt D.J. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia // Diabetes Care. 2007. Vol. 30, N 9. P. 2287–2292.
17. Боровик Н.В., Тиселько А.В., Аржанова О.Н., Капустин Р.В., Потин В.В., Андросова Н.Е. Результаты использования новых критериев диагностики и лечения гестационного сахарного диабета // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. Т. 64, № 4. С. 21–25.

REFERENCES

1. NICE guideline (NG3). Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period 2008 (last update 2015). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3> (date of access September 18, 2016)
2. Gryaznova I.M., Vtorova V.G. Diabetes and pregnancy. Moscow: Meditsina, 1985: 207 p. (in Russian)
3. Dreval' A.T., Shestakova T.P., Bunak I.V. Application of modern approaches to the diagnosis of gestational diabetes mellitus in the Moscow region. Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]. 2015; (8): 464–6. (in Russian)
4. Smetanina S.A., Suplotova L.A., Bel'chikova L.N., Novakovskaya N.A. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in women of the Far North during gestation. In: Materials of the V All-Russian Diabetological Congress. Moscow, 2010: 462 p. (in Russian)
5. International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. Brussels, 2015.
6. Webber J., Charlton M., Johns N. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period (NG3). Br J Diabetes. 2015; 15 (3): 107–11.
7. Nankervis A., et al. ADIPS Consensus Guidelines for the testing and diagnosis of gestational diabetes mellitus in Australia. Australasian Diabetes in Pregnancy Society, 2012.
8. Sacks D.A., et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel – recommended criteria the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. Diabetes Care. 2012; 35 (3): 526–8.
9. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus a public health perspective. Diabetes Care. 2007; 30 (2): S141–6.
10. Cheung N.W., Byth K. Population health significance of gestational diabetes. Diabetes Care. 2003; 26 (7): 2005–9.
11. Dedov I.I., Krasnopol'skiy V.I., Sukhikh G.T., et al. Russian national consensus «Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, postpartum follow-up». Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2012; (4): 4–10. (in Russian)
12. Petrov Yu.A., Ozdоеva I.M.-B., Sultygova L.A. Features of the gestational period and its outcomes in diabetes mellitus. Mezhdunarodniy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy [International Journal of Applied and Fundamental Researches]. 2019; (5): 93–7. (in Russian)
13. Kulakov V.I. (ed.). Obstetrics and gynecology. Clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2006: 538 p. (in Russian)
14. Ezutagan S.G. Perinatal asphyxia: materials of the conference “Primary and resuscitation care for newborns in the delivery room. Results of implementing the order of the Ministry of Health of Russia No. 372. Problems Development prospects”. Samara, 2000. (in Russian)
15. Volodin N.N. (ed.). Neonatology. National leadership. Moscow, 2008: 749 p. (in Russian)
16. Hillier T.A., Pedula K.L., Schmidt M.M., Mullen J.A., Charles M.A., Pettitt D.J. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. Diabetes Care. 2007; 30 (9): 2287–92.
17. Borovik N.V., Tiselko A.V., Arzhanova O.N., Kapustin R.V., Potin V.V., Androsova N.E. Results of using new criteria for the diagnosis and treatment of gestational diabetes mellitus. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2015; 64 (4): 21–5. (in Russian)