



# Здоровье новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом

О.В. Папышева<sup>1</sup>, Н.М. Старцева<sup>2</sup>, И.В. Савенкова<sup>2</sup>, Г.А. Аракелян<sup>2</sup>, Т.А. Маяцкая<sup>1</sup>, О.А. Попова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

**Цель исследования:** изучение состояния здоровья новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД) (состояния при рождении, перинатальной заболеваемости, течения раннего неонатального периода).

**Дизайн:** проспективное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 219 беременных с ГСД, 33 беременные без нарушений углеводного обмена и их новорожденные. Среди обследованных с ГСД 102 (46,6%) получали инсулинотерапию, 110 (50,2%) — только диету, у 7 (3,2%) ГСД был диагностирован лишь постфактум — по рождению ребенка с фенотипическими признаками диабетической фетопатии (ДФ). Анализировали антропометрические характеристики новорожденных, признаки ДФ, особенности течения раннего неонатального периода.

**Результаты.** Матери, родившие крупных детей, до 12 недель беременности прибавляли в весе больше, чем родившие детей с нормальным весом: 3,0 (2,0; 5,0) и 2,0 (1,0; 4,0) кг соответственно ( $p < 0,05$ ). ДФ у новорожденных от матерей с ГСД, получавших диетотерапию, диагностирована в 1,4 раза реже, чем у детей от матерей, находившихся на инсулинотерапии: 39 (35,4%) против 51 (50,0%) соответственно ( $p = 0,02$ ). Ведущим проявлением ДФ являлась морфофункциональная незрелость: у 68 (70,1%) из 97 детей с диагнозом ДФ, в целом при ГСД матери — у 120 (54,8%). Перинатальное поражение центральной нервной системы в 1,3 раза чаще наблюдалось у новорожденных группы инсулинотерапии, чем у младенцев из группы диетотерапии: 40 (39,2%) против 32 (29,1%), а снижение сосательного рефлекса — в 2,6 раза чаще: 59 (57,8%) против 24 (21,8%) ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Состояние детей от матерей с ГСД определяется преимущественно морфофункциональными нарушениями. Заболеваемость новорожденных от матерей, получавших инсулинотерапию, была выше, чем детей, матери которых получали диетотерапию ГСД. Значимым фактором, определяющим вес плода при ГСД, является гестационное увеличение массы тела в I триместре.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, диабетическая фетопатия, макросомия, морфофункциональная незрелость.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Папышева О.В., Старцева Н.М., Савенкова И.В., Аракелян Г.А., Маяцкая Т.А., Попова О.А. Здоровье новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 12–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-12-18



# The Health of Infants Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus

O.V. Papysheva<sup>1</sup>, N.M. Startseva<sup>2</sup>, I.V. Savenkova<sup>2</sup>, G.A. Arakelyan<sup>2</sup>, T.A. Mayatskaya<sup>1</sup>, O.A. Popova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow City Department of Health; 2 Gospitalnaya Square, Moscow, Russian Federation 111020

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia; 6 Mikluho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

**Study Objective:** To evaluate the health of infants born to mothers with gestational diabetes mellitus (GDM) (condition at birth, perinatal morbidity, and the course of the early neonatal period).

**Study Design:** This was a prospective, comparative study.

**Materials and Methods:** The study sample included 219 pregnant women with GDM, 33 pregnant women without carbohydrate metabolism disorders, and infants born to all these women. In the GDM group, 102 women (46.6%) received insulin therapy, 110 women (50.2%) were treated through diet only, and in seven cases (3.2%) GDM was diagnosed only post factum, i.e. after the birth of a baby with phenotypic features of diabetic fetopathy (DF). The following parameters were assessed in the study: anthropometric measurements of the newborns, signs of DF, and characteristics of the early neonatal period.

**Study Results:** Mothers who gave birth to large infants had gained more weight before week 12 of gestation than those who had normal-weight infants: 3.0 (2.0; 5.0) vs. 2.0 (1.0; 4.0) kg, respectively ( $p < 0.05$ ). In infants born to mothers with GDM who were treated through diet only, DF was observed 1.4 times less frequently than in those born to women who received insulin: 39 (35.4%) vs. 51 (50.0%), respectively ( $p = 0.02$ ). Diabetic fetopathy was primarily manifested by morphofunctional immaturity: It was seen in 68 out of 97 (70.1%) infants with DF ( $n = 97$ ), and in 120 infants born to women with GDM (54.8%). Infants born in the insulin-therapy group had perinatal central-nervous-system disorder 1.3 times more often than newborns whose mothers were treated through diet only: 40 (39.2%) vs. 32 (29.1%); and a reduced sucking reflex 2.6 times more often: 59 (57.8%) vs. 24 (21.8%) ( $p < 0.05$ ).

Аракелян Гаянэ Альбертовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: gayanka92@yandex.ru

Маяцкая Татьяна Александровна — врач-педиатр ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана» ДЗМ. 111020, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2. E-mail: Doc.29gkb@gmail.com

Папышева Ольга Виуленовна — к. м. н., главный врач ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана» ДЗМ. 111020, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2. E-mail: viulen@mail.ru

Попова Ольга Анатольевна — врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана» ДЗМ. 111020, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2. E-mail: olusik65@mail.ru

Савенкова Ирина Викторовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: iridescentgirl@yandex.ru

Старцева Надежда Михайловна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3415-3773. E-mail: n.startseva@yohoo.com

**Conclusion:** The health of infants born to mothers with GDM is primarily dependent on morphological and functional abnormalities. Morbidity was higher among children born to mothers who received insulin than in those born to women whose GDM was treated through diet only. In women with GDM, weight gain in the first trimester is a significant factor influencing fetal weight.

**Keywords:** gestational diabetes mellitus, diabetic fetopathy, macrosomia, morphofunctional immaturity.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For reference:** Papyшева О.В., Старцева Н.М., Савенкова И.В., Аракелян Г.А., Майатская Т.А., Попова О.А. The Health of Infants Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 12–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-12-18

**Н**аблюдающийся в настоящее время быстрый рост распространенности гестационного СД (ГСД), по-видимому, можно объяснить двумя основными причинами.

Во-первых, это пандемия ожирения, не только спровоцировавшая феномен «цунами» ГСД, но и изменившая его профиль. Так, согласно данным А.Ж. Reichelt и соавт. (2017) [1], за последние 20 лет среди пациенток с ГСД доля имеющих прегестационное ожирение увеличилась как минимум вдвое. Кроме того, эпидемиологически значимо усиливается влияние и других диабетогенных факторов (возраста, ВРТ и пр.) не только на частоту, но и на характер ГСД.

Во-вторых, рост числа выявленных случаев ГСД связан с прогрессом диагностики: включением критериев Международной ассоциации групп по исследованию диабета при беременности во многие национальные протоколы обследования, а также с организационными мерами по сплошному скринингу гипергликемии у беременных [2–4].

Изменение в профиле ГСД не могло не изменить и состояние здоровья новорожденных от матерей с ГСД. По мнению многих авторов, ГСД сегодня в развитых странах не влияет на уровень мертворождаемости, потребность в реанимационных мероприятиях, частоту респираторного дистресс-синдрома новорожденных [2, 5, 6]. Чем же определяется в современных условиях степень неонатального неблагополучия детей, рожденных матерями с ГСД?

**Целью настоящего исследования** явилось изучение состояния здоровья новорожденных от матерей с ГСД (состояния при рождении, перинатальной заболеваемости, течения раннего неонатального периода).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 219 беременных с ГСД и 33 беременные без нарушения углеводного обмена (контрольная группа), родоразрешенные в период со второго квартала 2017 г. по третий квартал 2018 г. в родильном отделении ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана г. Москвы (главный врач — к. м. н. Папышева О.В.). Обследовали также новорожденных от этих матерей. В исследование входили только женщины с одноплодной доношенной беременностью (37,0–41,0 недель гестации).

Диагноз ГСД был поставлен на основании критериев, утвержденных Министерством здравоохранения РФ в виде клинических рекомендаций (2014) [7]. Среди обследованных с ГСД 102 (46,6%) получали инсулинотерапию, 110 (50,2%) — только диету, у 7 (3,2%) ГСД был диагностирован лишь постфактум (не было скрининга гипергликемии во время беременности либо при зафиксированной гипергликемии натощак ГСД не был диагностирован) — по рождению ребенка с фенотипическими признаками диабетической фетопатии (ДФ).

Проводили анкетирование пациенток, изучая:

- 1) семейный анамнез нарушений углеводного обмена и ожирения;
- 2) хронические соматические и гинекологические заболевания;

3) репродуктивный анамнез;

4) осложнения настоящей беременности, сроки выявления ГСД.

Оценивали уровень прегестационного ожирения (масса тела, соответствующая началу I триместра беременности (кг/м<sup>2</sup>) [8].

Обследование новорожденных:

1) оценка в родзале — антропометрические характеристики, в т. ч. окружность головы, окружность груди, массовый индекс Кетле-I; оценка по шкале Апгар; определение фенотипических признаков ДФ [8, 9];

2) уровень гликемии в капиллярной крови;

3) клиническая оценка течения раннего неонатального периода;

4) ЭхоКГ и нейросонография на третьи сутки жизни.

Диагноз ДФ ставили при наличии у новорожденного двух и более фенотипических/клинико-морфологических признаков или сочетания одного из них с одним и более клинико-лабораторным.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы Statistica v. 10.0. (StatSoft Inc., США). Для всех качественных признаков указаны абсолютные и относительные частоты, для количественных — медиана (Me) и 25-й, 75-й процентиля. При сравнении бинарных признаков с целью определения статистической значимости различий использовали точный критерий Фишера, для количественных признаков — критерий Манна — Уитни (уровень значимости  $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Чтобы определить общие характеристики состояния здоровья матерей с ГСД, сравнивали частоту типичных, описанных в литературе клинико-анамнестических факторов риска ГСД [4, 9].

Мы оценивали традиционные клинико-анамнестические факторы риска ГСД [1, 4]. Как следует из *таблицы 1*, беременные с ГСД были старше и имели большую массу тела, чем участницы контрольной группы. Частота ожирения у беременных с ГСД поистине впечатляет: это почти половина обследованных.

Как видно из *таблицы 1*, пациенткам с избыточной массой тела и ожирением чаще требовалась инсулинотерапия, чем женщинам с нормальной массой тела. Действительно, в группе диетотерапии доля беременных с ожирением 1–3-й степени была в 1,3 раза меньше, чем среди получавших инсулин (см. *табл. 1*). Это позволило бы рассматривать ГСД, требующий инсулинотерапии, как более тяжелую форму, с более выраженной инсулинорезистентностью (ИР), чем ГСД, при котором достаточно диетотерапии. Однако частота макросомии новорожденных у пациенток, получавших инсулинотерапию и диетотерапию, была сопоставимой (см. ниже).

Вероятно, объяснение этого факта может быть связано с более поздними сроками диагностики ГСД в группе получавших только диетотерапию: 26,0 (21,0; 30,0) недель против

Основные клинико-anamнестические факторы риска гестационного сахарного диабета (ГСД) у обследованных женщин

Показатели	Группа ГСД (всего) (n = 219)	Группа инсулинотерапии ГСД (n = 102)	Группа диетотерапии ГСД (n = 110)	Контрольная группа (n = 33)
Возраст, годы Me (25%; 75%)	32,2 (29,0; 36,0)	32,0 (29,0; 37,0)	32,0 (28,0; 36,0)	29,3 (27,0; 33,0)*
Прегестационная масса тела, кг Me (25%; 75%)	79,0 (63,0 ; 96,0)	81,0 (67,0; 97,0)	76,0 (62,0; 90,0)**	56,0 (54,0; 65,0)*
Прегестационный индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Me (25%; 75%)	28,3 (23,7; 34,7)	29,0 (24,5; 36,3)	27,5 (22,8; 33,9)**	20,0 (19,8; 22,5)*
Ожирение 1–3-й степени, n (%)	94 (42,9)	51 (50,0)	42 (38,2)	0
Сахарный диабет 2 типа у родственников 1–2-го поколения, n (%)	113 (51,6)	54 (52,9)	53 (48,2)	8 (24,2)*
Сахарный диабет 2 типа у родственников 1-й линии (мать, отец), n (%)	70 (32,0)	36 (35,3)	34 (30,9)	2 (6,1)*
Ожирение у родственников, n (%)	123 (56,2)	57 (55,9)	61 (55,4)	11 (33,3)*
Синдром поликистозных яичников, n (%)	20 (9,1)	8 (7,8)	12 (10,9)	2 (6,1)
Использование вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе, n (%)	10 (4,6)	7 (6,9)	3 (2,7)	2 (6,1)
ГСД в анамнезе (только повторнородящие), n (%)	24 из 110 (21,8)	15 из 54 (27,8)	9 из 51 (17,6)	1 из 8 (12,5)*
Макросомия в анамнезе (только повторнородящие), n (%)	31 из 110 (28,2)	18 из 54 (33,3)	13 из 51 (25,5)	0

\* Здесь и в таблицах 2, 3 и 5: отличия от группы ГСД (всего) статистически значимы (p < 0,05).

\*\* Здесь и в таблице 5: отличия от группы инсулинотерапии статистически значимы (p < 0,05).

24,0 (14,0; 28,0) недель в группе инсулинотерапии (p < 0,05). Точно так же различались и сроки взятия на учет у эндокринолога: 29,0 (23,0; 32,0) недель в группе инсулинотерапии и 30,0 (26,5; 35,0) недель в группе диетотерапии (p < 0,05). Это различие было обусловлено не ранней манифестацией ГСД (в I триместре), а констатацией гипергликемии натощак в конце II–III триместре у 57 (51,8%) обследованных, находившихся на диетотерапии.

Что касается осложнений настоящей беременности у пациенток с ГСД, то, как следует из таблицы 2, наиболее частым из них была преэклампсия. Данное заболевание у них имело место в 3,2 раза чаще, чем в контрольной группе (p < 0,05).

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток с ГСД значительно чаще, чем в контрольной группе, диагностиро-

вали угрозу прерывания в I и II триместрах беременности (p < 0,05). Это влекло за собой более частое назначение аналогов прогестерона: более 35% обследованных с ГСД получали препараты прогестерона начиная с I триместра, т. е. в 1,6 раза чаще, чем беременные без нарушений углеводного обмена. При этом средняя продолжительность курса лечения составила 11 недель, максимальная — 36 (!) недель.

У женщин с ГСД родились 219 живых доношенных новорожденных, у женщин без нарушения углеводного обмена — 33.

Как следует из таблицы 3, макросомия не была ведущей фенотипической особенностью новорожденных от матерей с ГСД, встречалась лишь у каждого четвертого.

Даже при ДФ макросомия была менее чем у половины детей (табл. 4).

Осложнения беременности у обследованных женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД) и без него, n (%)

Осложнения	Группа ГСД (всего) (n = 219)	Группа инсулинотерапии ГСД (n = 102)	Группа диетотерапии ГСД (n = 110)	Контрольная группа (n = 33)
Ранний токсикоз	55 (25,1)	32 (31,4)	23 (20,1)	10 (30,3)
Преэклампсия	126 (57,5)	63 (61,8)	59 (53,6)	6 (18,2)*
Угроза прерывания в I триместре	77 (35,2)	36 (35,3)	39 (35,5)	4 (12,1)*
Угроза прерывания во II триместре	53 (24,2)	29 (28,4)	24 (21,8)	1 (3,0)*
Угроза прерывания в III триместре	23 (10,5)	7 (6,9)	15 (13,6)	0
Применение препаратов прогестерона	86 (39,3)	44 (43,1)	40 (36,4)	8 (24,2)*
Продолжительность применения препаратов прогестерона, недели Me (25; 75)	11,0 (5,8; 19,0)	11,0 (5,0; 18,0)	13,0 (5,0; 20,5)	8,0 (4,0; 16,0)

Антропометрические характеристики новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД) и без него

Характеристики	Группа ГСД (всего) (n = 219)	Группа инсулинотерапии ГСД (n = 102)	Группа диетотерапии ГСД (n = 110)	Контрольная группа (n = 33)
Макросомия, n (%)	57 (26,0)	22 (21,6)	30 (27,3)	2 (6,1)*
Задержка роста плода I–III степени, n (%)	15 (6,8)	7 (6,9)	8 (7,3)	0
Масса тела, г Me (25%; 75%)	3670 (3260; 4000)	3585 (3250; 3900)	3690 (3300; 4010)	3300 (3130; 3590)
Рост, см Me (25%; 75%)	53 (51; 54)	53 (51; 54)	53 (51; 54)	52 (51; 53)
Индекс Кетле-I, г/см Me (25%; 75%)	69,4 (64,0; 73,8)	68,8 (62,7; 72,4)	69,6 (64,7; 73,8)	65,4 (61,4; 69,4)
Окружность груди, см Me (25%; 75%)	35 (34,0; 36,0)	35,0 (34,0; 36,0)	35,0 (34,0; 36,0)	34 (33,0; 35,0)
Разница между окружностями головы и груди, см Me (25%; 75%)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)

Согласно нашим данным, зависимость между крупными размерами плода и весом матери до беременности не обнаружена: 80,0 (70,0; 90,0) кг у матерей, родивших детей с массой тела более 4000 г, и 79,0 (63,0; 96,0) кг у родивших детей с нормальным весом. Однако выявлена значимая зависимость от степени гестационного увеличения массы тела (ГУМТ) в I триместре. Матери, родившие крупных детей, до 12 недель беременности прибавляли в весе значительно больше, чем родившие детей с нормальной массой тела: 3,0 (2,0; 5,0) и 2,0 (1,0; 4,0) кг соответственно.

В целом, антропометрические показатели (вес, рост, окружность груди) и их производные (индекс Кетле-I, разница между окружностями головы и груди) в группах диеты

и инсулинотерапии статистически значимо не различались (см. табл. 3).

У детей с ДФ вследствие большей частоты диспропорциональной макросомии (47,4%) индекс Кетле-I был значительно выше, чем у новорожденных без ДФ (см. табл. 4).

Согласно полученным данным, проблема ДФ отнюдь не сводится к макросомии. Даже среди внешних признаков у новорожденных с ДФ макросомия не являлась ведущим (рис.). Среди фенотипических признаков ДФ наиболее часто встречались пастозность мягких тканей (у 9/10 детей с ДФ), кушингоидный тип телосложения (короткая шея, лунообразное лицо и различные признаки морфофункциональной незрелости — МФН).

Несмотря на то что беременные, находившиеся на диетотерапии ГСД, чаще рожали крупных детей, чем получавшие инсулин, ДФ у их новорожденных диагностирована в 1,4 раза реже: 39 (35,5%) против 51 (50,0%) соответственно (p = 0,02).

Как показало наше исследование, для диагностики ДФ гораздо большее значение имели клинико-лабораторные

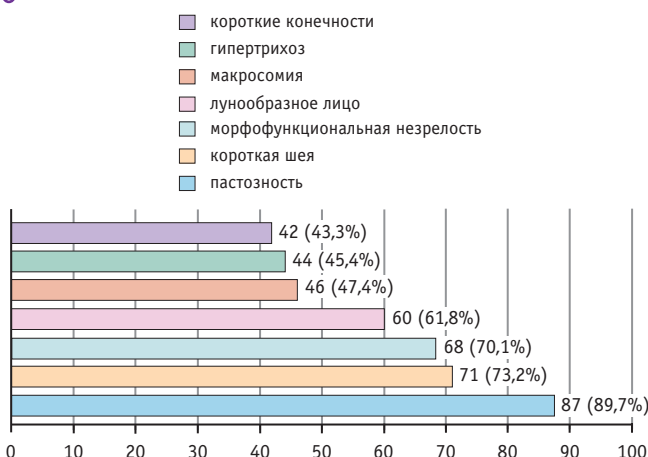
Таблица 4

Антропометрические характеристики новорожденных с диабетической фетопатией (ДФ) и без нее

Характеристики	Новорожденные с ДФ (n = 97)	Новорожденные без ДФ (n = 122)
Макросомия, n (%)	46 (47,4)	11 (9,0)#
Задержка роста плода I–III степени, n (%)	2 (2,1)	11 (9,0)
Масса тела, г Me (5%; 95%)	3979 (2610; 5050)	3654 (2590; 4630)#
Рост, см Me (5%; 95%)	53,5 (49,0; 57,0)	52,6 (48,0; 57,0)#
Индекс Кетле-I, г/см Me (5%; 95%)	73,2 (54,4; 88,6)	69,2 (54,0; 84,1)#
Окружность груди, см Me (5%; 95%)	35,6 (32,0; 39,0)	34,9 (32,0; 38,0)#
Разница между окружностями головы и груди, см Me (5%; 95%)	0,6 (-2,0; 2,0)	0,8 (0; 2,0)#

# P < 0,05.

Рис. Основные фенотипические признаки диабетической фетопатии у обследованных новорожденных (n = 97)



показатели, нарушения процессов адаптации, нежели антропометрические характеристики.

При этом оценки по шкале Апгар новорожденных от матерей с ГСД не отличалась от таковых в контрольной группе. В группе ГСД в целом, а также в группах инсулинотерапии и диетотерапии оценки на 1-й/5-й минуте составили 8,0 (8,0; 9,0)/9,0 (8,0; 9,0) баллов, а в контрольной группе — 8,0 (8,0; 9,0)/9,0 (9,0; 10,0) баллов.

Высокая частота МФН (табл. 5) у новорожденных от матерей с ГСД (более половины обследованных) отнюдь не была обусловлена сроком гестации. Средний срок, при котором произошло родоразрешение пациенток с ГСД, составил 39,5 (38,5; 40,0) недели: у родивших младенцев с признаками МФН — 39,5 (38,0; 39,5) недели, без таковых — 39,5 (38,5; 40,0) недели ( $p > 0,05$ ).

Как следует из данных таблицы 5, синдром угнетения ЦНС осложнил ранний неонатальный период трети новорожденных от матерей с ГСД, а при ДФ — уже двух третей ( $n = 59, 60,8\%$ ), тогда, как в контрольной группе это осложнение встречалось лишь у двоих младенцев (см. табл. 5).

Актуальность проблемы перинатальных поражений ЦНС детей от матерей с ГСД подтверждена результатами постнатальной сонографии (третьи сутки жизни). Повышенная эхогенность перивентрикулярной зоны выявлена у 111 (50,7%) новорожденных от матерей с ГСД, тогда как в контрольной группе — у 7 (21,2%), т. е. в 2,4 раза реже ( $p < 0,05$ ). При ДФ этот признак встречался еще чаще — у 58 (59,8%) новорожденных.

Снижение мышечного тонуса, угнетение рефлексов при оценке рожденных в родзале отмечали также у половины новорожденных от матерей с ГСД (см. табл. 5), вялое сосание — у трети, тогда как в контрольной группе — лишь у двоих. Подавляющее большинство детей с ДФ ( $n = 74, 76,3\%$ ) вообще не смогли осуществить акт сосания при раннем прикладывании к груди.

Согласно данным таблицы 5, состояние новорожденных от матерей, получавших инсулинотерапию, было более тяжелым, чем у младенцев, чьи матери находились на диетотерапии, хотя оценки по шкале Апгар у них практически не различались, а частота макросомии была большей. Так, перина-

тальное поражение ЦНС в 1,3 раза, а снижение сосательного рефлекса — в 2,6 раза чаще наблюдалось у новорожденных от матерей на инсулинотерапии по сравнению с детьми матерей, только соблюдавших диету (для последнего признака различия статистически значимы,  $p < 0,05$ ).

Гипогликемия также несколько чаще встречалась у детей из группы инсулинотерапии, чем из группы диетотерапии: у каждого 5-го и у каждого 7-го соответственно. Однако различия не были статистически значимыми.

Гипербилирубинемия имела место значительно реже — лишь у 13,7%, что сопоставимо с контрольной группой (12,1%).

Тяжелые «типичные» осложнения, характерные для детей от матерей с СД, отмечены лишь у небольшого числа новорожденных, из них наиболее частой была гепатомегалия: у 56 (25,6%), а при ДФ — у 45 (46,4% от 97); респираторный дистресс-синдром — у 23 (10,5%), при этом 20 из них имели диагноз ДФ (20,6% от 97).

Гипертрофическая кардиомиопатия диагностирована у 17 (7,8%, все дети с ДФ). Как следует из таблицы 5, в группе инсулинотерапии дети в 5,1 раза чаще страдали кардиомиопатией, чем рожденные от матерей из группы диетотерапии. С сопоставимой частотой как в контрольной группе, так и у новорожденных от матерей с ГСД встречались пороки сердца: 21 (9,6%) и 4 (12,1%) соответственно ( $p > 0,05$ ). Основную часть из них составляли малые (клапанные) пороки: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок (19 (8,7%) в группе ГСД).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ подтвердил значимость основных диabetогенных факторов — возраста и избыточной прегестационной массы тела. Более того, можно говорить о своеобразном «патологическом дуэте» — ожирении и ГСД. Примерно у половины пациенток с ГСД ожирение носило семейный характер, встречалось среди родственников 1-й и 2-й линии. Генетический и/или эпигенетический характер ожирения, метаболического синдрома на сегодняшний день можно считать доказанным фактом [2, 10, 11]. ГСД, бесспорно, следует рассматривать как одно из проявлений метаболического синдрома.

Таблица 5

Основные осложнения раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД) и без него, n (%)

Осложнения	Группа ГСД (всего) (n = 219)	Группа инсулинотерапии ГСД (n = 102)	Группа диетотерапии ГСД (n = 110)	Контрольная группа (n = 33)
Морфофункциональная незрелость	120 (54,8)	58 (56,9)	58 (52,7)	1 (3,0)*
Синдром угнетения центральной нервной системы	76 (34,7)	40 (39,2)	32 (29,1)	2 (6,1)*
Снижение мышечного тонуса	107 (48,9)	33 (32,4)	42 (38,2)	4 (12,1)*
Угнетение сосательного рефлекса	61 (27,9)	59 (57,8)	24 (21,8)**	2 (6,1)*
Гипогликемия	38 (17,4)	21 (20,6)	16 (14,5)	1 (3,0)*
Гипербилирубинемия	30 (13,7)	17 (16,7)	13 (11,8)	4 (12,1)
Респираторный дистресс-синдром	23 (10,5)	12 (11,8)	11 (10,0)	0
Потребность в искусственной вентиляции легких	6 (2,7)	3 (2,9)	2 (1,8)	0
Гипертрофическая кардиомиопатия	17 (7,8)	14 (13,7)	3 (2,7)**	0
Гепатомегалия	56 (25,6)	34 (33,3)	22 (20,0)**	1 (3,0)*

Вопрос назначения препаратов прогестерона, особенно у пациенток с прегестационной ИР, является крайне актуальным сегодня ввиду широкого распространения ВРТ и прочного внедрения данных препаратов в арсенал терапевтических средств. Что первично: низкий уровень эндогенного прогестерона в первой половине беременности у пациенток с ГСД [12] или провоцирующие гипергликемию действия экзогенных препаратов прогестерона? Данные литературы совершенно полярны: от констатации высоких показателей ИР у получавших аналоги прогестерона до отсутствия сколько-нибудь значимого влияния [13–15]. Наше исследование констатирует значимое (в 1,6 раза) увеличение доли пациенток, получавших аналоги прогестерона, в группе с ГСД по сравнению с контрольной. Несомненно, вопрос требует дальнейшего изучения.

Макросомия была у каждого четвертого новорожденного в группе ГСД. Это согласуется с современными данными о частоте макросомии при ГСД в развитых странах: 14,6–45,0% [5, 16].

В масштабном популяционном исследовании С. Billionnet и соавт. (2017) [5] отметили, что масса плода более 4000 г у пациенток, получавших инсулинотерапию, встречалась чаще, чем у находившихся на диетотерапии (18,2% и 14,6% соответственно). Это послужило одним из оснований считать ГСД, требующий инсулинотерапии, более серьезной формой нарушения углеводного обмена.

Согласно нашим данным, наблюдается диаметрально противоположная ситуация (см. табл. 3), что может быть связано с запаздыванием диагностики ГСД и несвоевременным назначением инсулинотерапии. Дети матерей, получавших только диетотерапию, были крупнее (масса тела, индекс Кетле-I), чем у находившихся на инсулинотерапии (хотя различия и не являются статистически значимыми,  $p > 0,05$ ). Поэтому нельзя не согласиться с J. Crus и соавт. (2015), считающими, что макросомия плода является своеобразным показателем качества оказания акушерской и эндокринологической помощи при ГСД. По данным авторов, одна из ведущих причин высокой частоты макросомии — запаздывание диагностики (выявление ГСД позже 26 недель гестации) [17].

Помимо медико-социальных аспектов, среди значимых факторов риска макросомии плода при ГСД обычно выделяют прегестационную ИР (в первую очередь ожирение), а также избыточное ГУМТ [17–19].

Важность показателей ГУМТ именно в первой половине беременности как самостоятельного фактора риска ГСД отмечает ряд авторов [20, 21]. D. Vorihoonhirunsarn и соавт. (2017) [20] показали, что прибавка в весе более 7 кг за I–II триместр в 2,3 раза увеличивает риск ГСД. Наши результаты полностью подтверждают эти данные. Таким образом, крайне важен контроль ГУМТ начиная с ранних сроков гестации.

Согласно нашему исследованию, оценки новорожденных по шкале Апгар во всех анализируемых группах не различались. Это подтверждает мнение многих авторов, что в современных условиях преобладания нетяжелых форм ДФ при ГСД у матери оценка по шкале Апгар не может быть достаточным критерием состояния здоровья новорожденных [3, 16, 22]. Согласно К.Р. Yeagle и соавт. (2018), оценка по шкале Апгар новорожденных от матерей с ГСД позволяет лишь понять, есть ли у ребенка потребность в реанимационной помощи.

Данная ситуация обусловлена тем, что на первое место выходят функциональные проблемы: проявления МФН, перинатальное поражение ЦНС.

Полученные результаты полностью коррелируют с данными литературы о высокой частоте неврологических нарушений у новорожденных при ГСД матери [6, 23]. В частности, для таких младенцев характерен синдром угнетения ЦНС. Причины этого разнообразны: начиная от морфологических изменений формирующейся на фоне гипергликемии плаценты (отек, фиброз стромы и др.), перекрестного реагирования белков нервной ткани с антителами к инсулину и его рецепторам до затрудненных родов при макросомии [23, 24].

Один из наиболее обсуждаемых вопросов — влияние терапии ГСД, получаемой во время беременности, на частоту гипогликемии новорожденного. Тогда как некоторые исследователи отмечают более высокую частоту гипогликемии у детей при применении инсулинотерапии во время беременности (по сравнению с таковой при использовании диеты или пероральных антидиабетических средств) [25, 26], другие такую зависимость не выявляют [27]. Возможно, риск неонатальных осложнений обусловлен не характером терапии, а тем, что пациентки, имеющие потребность в инсулине, отличались более высоким «базовым» риском, прегестационным ожирением, чрезмерным ГУМТ и другими отягчающими факторами. Гипогликемия также несколько чаще встречалась у детей от матерей из группы инсулинотерапии.

Таким образом, современные особенности течения и современный уровень диагностики ГСД обуславливают изменения статуса здоровья новорожденных. Тяжелые «типичные» формы ДФ не являются ведущими в структуре неонатальной заболеваемости. Основные проявления неблагополучия в раннем неонатальном периоде связаны с МФН, перинатальным поражением ЦНС, дезадаптацией в раннем неонатальном периоде. Однако данные МФН, как правило, связаны с эпигенетическими изменениями, что в условиях пандемии метаболического синдрома резко актуализирует проблему ГСД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состояние в раннем неонатальном периоде новорожденных от матерей с гестационным СД (ГСД) определяется преимущественно морфофункциональными нарушениями. Заболеваемость новорожденных от матерей, получавших инсулинотерапию, была выше, чем детей, матери которых получали диетотерапию ГСД: гипертрофическая кардиомиопатия встречалась в 5,1 раза чаще, угнетение рефлекторной деятельности (сосательного рефлекса) — в 2,6 раза чаще, имелась тенденция к более частым перинатальному поражению ЦНС и гипогликемии.

Вследствие запаздывания диагностики ГСД, несвоевременного начала инсулинотерапии отмечалась тенденция к увеличению частоты макросомии среди детей пациенток, получавших только диету, по сравнению с таковой у младенцев, матери которых находились на инсулинотерапии.

Значимым фактором, определяющим массу плода при ГСД, является гестационное увеличение массы тела в I триместре.

Необходимо избегать необоснованного назначения аналогов прогестерона беременным с прегестационной инсулинорезистентностью. Обследованные с ГСД получали аналоги прогестерона в 1,6 раза чаще, чем беременные без нарушений углеводного обмена.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Reichelt A.J., Weinert L.S., Mastella L.S., Gnielka V., Campos M.A., Hirakata V.N. et al. Clinical characteristics of women with gestational diabetes — comparison of two cohorts enrolled 20 years apart in southern Brazil. *Sao Paulo Med. J.* 2017; 135(4): 376–82. DOI: 10.1590/1516-3180.2016.0332190317
- Domanski G., Lange A.E., Ittermann T., Allenberg H., Spoo R.A., Zygmunt M. et al. Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study. *BMC.* 2018; 18(1): 367. DOI: 10.1186/s12884-018-2005-9
- Yeagle K.P., O'Brien J.M., Curtin W.M., Ural S.H. Are gestational and type II diabetes mellitus associated with the Apgar scores of full-term neonates? *Int. J. Women's Health.* 2018; 10: 603–7. DOI: 10.2147/IJWH.S170090
- Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра. *Терапевт. архив.* 2014; 10: 109–15. [Burumkulova F.F., Petrukhin V.A. Gestatsionnyi sakharnyi diabet: vchera, segodnya, zavtra. *Terapevt. arkhiv.* 2014; 10: 109–15. (in Russian)]
- Billionnet C., Mitanchez D., Weill A., Nizard J. Alla F., Hartemann A. et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia.* 2017; 60(4): 636–44. DOI: 10.1007/s00125-017-4206-6
- Никитина И.Л., Конопля И.С., Полянская А.А., Лискина А.С., Попова П.В. Характеристика физического и психомоторного развития детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом. *Мед. совет.* 2017; 9: 14–20. [Nikitina I.L., Konoplya I.S., Polyanskaya A.A., Liskina A.S., Popova P.V. Kharakteristika fizicheskogo i psikhomotornogo razvitiya detei, rozhdennykh ot materei s gestatsionnym sakharnym diabetom. *Med. sovet.* 2017; 9: 14–20. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-14-20
- Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протокол). М.; 2014: 18 с. [Gestatsionnyi sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nablyudenie. *Klinicheskie rekomendatsii (protokol).* М.; 2014: 18 s. (in Russian)]
- Моисеев А.Б., Верещагина Т.Г., ред. Физическое развитие детей и подростков. Учебно-методическое пособие. М.; 2012. 47 с. [Moiseev A.B., Vereshchagina T.G., red. *Fizicheskoe razvitie detei i podrostkov. Uchebno-metodicheskoe posobie.* М.; 2012. 47 s. (in Russian)]
- Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. М.: Миклош; 2009. 272 с. [Evsyukova I.I., Kosheleva N.G. *Sakharny`j diabet: beremenny`e i novorozhdenny`e.* М.: Miklosh; 2009. 272 s. (in Russian)]
- Friedman J.E. Obesity and gestational diabetes mellitus pathways for programming in mouse, monkey, and man—where do we go next? *The 2014 Norbert Freinkel Award Lecture. Diabetes Care.* 2015; 38(8): 1402–11. DOI: 10.2337/dc15-0628
- Sween L.K., Althouse A.D., Roberts J.M. Early-pregnancy percent body fat in relation to preeclampsia risk in obese women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212(1): 84.E1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.07.055
- Ngala R.A., Fondjo L.A., Gmagna P., Ghartey F.N., Awe M.A. Placental peptides metabolism and maternal factors as predictors of risk of gestational diabetes in pregnant women. A case-control study. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0181613. DOI: 10.1371/journal.pone.0181613
- Kouhkan A., Khamseh M.E., Moini A., Pirjani R., Valojerdi A.E., Arabipour A. et al. Predictive factors of gestational diabetes in pregnancies following assisted reproductive technology: a nested case-control study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298(1): 199–206. DOI: 10.1007/s00404-018-4772-y
- Zipori Y., Lauterbach R., Matanes E., Beloosesky R., Weiner Z., Weissman A. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth and the risk of gestational diabetes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 230: 6–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.09.011
- Nasioudis D., Doulaveris G., Kanninen T.T. Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome. *Minerva Ginecol.* 2019; 71(2): 155–62. DOI: 10.23736/S0026-4784.18.04330-7
- Kc K., Shakya S., Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 66(suppl. 2): S14–20. DOI: 10.1159/000371628
- Cruz J., Grandía R., Padilla L., Rodríguez S., Hernández García P., Lang Prieto J. et al. Macrosomia predictors in infants born to Cuban mothers with gestational diabetes. *MEDICC Rev.* 2015; 17(3): 27–32.
- Трошина Е.А., Покусеева В.Н., Андреева В.Н.; Мельниченко Г.А., Никифоровский Н.К., ред. Ожирение у женщин. М.; 2017. 272 с. [Troshina E.A., Pokusaeva V.N., Andreeva V.N.; Mel'nichenko G.A., Nikiforovskii N.K., red. *Ozhirenie u zhenshchin.* М.; 2017. 272 s. (in Russian)]
- Gu S., An X., Fang L., Zhang X., Zhang C., Wang J. et al. Risk factors and long-term health consequences of macrosomia: a prospective study in Jiangsu Province, China. *J. Biomed. Res.* 2012; 26(4): 235–40. DOI: 10.7555/JBR.26.20120037
- Boriboonthirunarn D. Second trimester weight gain > 7 kg increases the risk of gestational diabetes after normal first trimester screening. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017; 43(3): 462–7. DOI: 10.1111/jog.13231
- Feng Y., Jiang C.D., Chang A.M., Shi Y., Gao J., Zhu L. et al. Interactions among insulin resistance, inflammation factors, obesity-related gene polymorphisms, environmental risk factors, and diet in the development of gestational diabetes mellitus. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2019; 32(2): 339–47. DOI: 10.1080/14767058.2018.1446207
- Ovesen P.G., Jensen D.M., Damm P., Rasmussen S., Kesmodel U.S. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes. A nation-wide study. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 28(14): 1720–4. DOI: 10.3109/14767058.2014.966677
- Литвиненко И.А. Эффективность прогнозирования диабетической фетопатии у беременных с гестационным сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2012. 19 с. [Litvinenko I.A. *E`ffektivnost` prognozirovaniya diabeticheskoy fetopatii u beremenny`x s gestatsionny`m saxarny`m diabetom: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* М.; 2012. 19 s. (in Russian)]
- Михалев Е.В., Шанина О.М., Саприна Т.В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2015; 1: 78–86. [Mixalev E.V., Shanina O.M., Saprina T.V. *Gormonal`ny`e, e`lektrolitny`e narusheniya i osobennosti gemostaza u donoshenny`x novorozhdenny`x detei ot materej s gestatsionny`m saxarny`m diabetom. Saxarny`j diabet.* 2015; 1: 78–86. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM2015178-86
- Rowan J.A., Hague W.M., Gao W., Battin M.R., Moore M.P.; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(19): 2003–15. DOI: 10.1056/NEJMoa0707193
- Begum S., Dey S.K., Fatema K. Neonatal glycemic status of infants of diabetic mothers in a tertiary care hospital. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2018; 22(5): 621–6. DOI: 10.4103/ijem.IJEM\_689\_17
- Bogdanet D., Egan A., Reddin C., Kirwan B., Carmody L., Dunne F. ATLANTIC DIP: Despite insulin therapy in women with IADPSG diagnosed GDM, desired pregnancy outcomes are still not achieved. What are we missing? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 136: 116–23. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.12.003