

# Перинатальные аспекты сахарного диабета

Шуплецова Ю.С. — заочный аспирант ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург  
 Башмакова Н.В. — д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, зам. директора по НИР ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

## Perinatal aspects of the diabetes

Shupletsova J.S., Bashmakova N.V.

### Резюме

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) в последние десятилетия увеличивается во всем мире. Практика показывает, что СД и беременность оказывают отрицательное влияние друг на друга. Особенно неблагоприятно влияние СД матери на внутриутробное развитие плода, приводящее к формированию симптомокомплекса диабетической фетопатии. Несмотря на различие клинических форм диабетической фетопатии, по данным ряда авторов, ведущую роль в патологии плода у пациенток с СД играет тканевая гипоксия. Частота перинатальных осложнений СД остается достаточно высокой, что диктует необходимость дальнейшего поиска комплекса лечебно-диагностических мероприятий, направленных на оптимизацию перинатальных исходов у данной категории больных.

**Ключевые слова** Диабетическая фетопатия, внутриутробная гипотрофия при сахарном диабете, диабетическая ангиопатия при беременности.

### Summary

Disease of a diabetes last decades increases all over the world. Practice shows that the diabetes and pregnancy make negative impact against each other. Influence of a diabetes of mother on the prenatal development of a fetus leading to formation diabetic fetopathy is especially adverse. Despite distinction of clinical forms diabetic fetopathy, according to a number of authors, the leading part in a pathology of a fetus at patients with a diabetes plays hypoxia. Frequency perinatal diabetes complications remains enough high that dictates necessity of the further search of a complex of medical - diagnostic actions directed on optimisation perinatal of outcomes at the given category of patients.

**Key words** Diabetic fetopathy, prenatal hypotrophy at a diabetes, diabetic angiopathy at pregnancy.

Известно, что сахарный диабет (СД) - это эндокринно-обменное заболевание, обусловленное абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, которая развивается в результате воздействия многих экзогенных и генетических факторов, часто дополняющих друг друга.

Ежедневно в США ставят 2200 диагнозов СД [1, 2, 3, 4]. Каждое десятилетие число людей, заболевших СД, увеличивается практически в два раза [5, 6].

По данным ВОЗ, в 1994 г. во всем мире количество больных СД составляло около 110 млн. человек, в 2000 г. - около 170 млн. человек, в 2008 г. - 220 млн. человек, и предполагают, что к 2035 г. это число превысит 300 млн. человек [7, 8, 9].

Гипергликемия, обусловленная дефектами секреции или действия инсулина, является ведущим клиническим симптомом заболевания. А нарушение углеводного обмена, как правило, сочетается с расстройством

всех других видов обмена веществ, в первую очередь - жирового.

Гипергликемия - не только неотъемлемый признак СД и показатель, на котором основана его диагностика. Это главное нарушение, против которого направлено лечение. Однако не менее важна и профилактика сердечно-сосудистых осложнений, которые включают поражения как крупных, так и мелких сосудов (макро- и микроангиопатии) [10, 11, 12].

Макроангиопатии включают тяжелые атеросклеротические повреждения крупных сосудов мозга, сердца и других жизненно важных органов. Микроангиопатии наиболее часто проявляются диабетической ретинопатией и нефропатией.

Американская экспертная комиссия по сахарному диабету при Американской диабетической ассоциации, разработавшая новые критерии, исходила из того, что ранний диагноз и лечение снижают риск осложнений сахарного диабета, в том числе макроангиопатических [13, 14]. Однако в свете новых данных эта предпосылка представляется сомнительной [15, 16, 17]. Оказалось, что риск ИБС среди населения возрастает уже при уровнях глюкозы натощак в диапазоне 4,7 - 6,9 ммоль/л. Более того, выяснилось, что жесткий контроль глюко-

---

Ответственный за ведение переписки -  
 Шуплецова Юлия Сергеевна,  
 620078 г. Екатеринбург, ул. Коминтерна, д. 13, кв. 63.  
 pjuly@mail.ru

зы лишь незначительно снижает частоту сердечно – сосудистых заболеваний и смертность от них у больных сахарным диабетом. Кроме гипергликемии, существует множество других факторов риска сердечно – сосудистых заболеваний при сахарном диабете, в том числе генетическая предрасположенность к тромбозам [18, 19, 20].

На основании современных представлений об этиологии и патогенезе СД, а также эпидемиологических исследований, Комитет экспертов ВОЗ по сахарному диабету предложил в 1999 г. следующую классификацию заболеваний:

1. Сахарный диабет 1 типа (СД 1), аутоиммунный, идиопатический – деструкция бета – клеток островков Лангерганса, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности

2. Сахарный диабет 2 типа (СД 2) – с преимущественной инсулино-резистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью, или преимущественным дефектом секреции инсулина – с инсулино-резистентностью или без нее

3. Другие типы СД – различные генетические дефекты, эндокринопатии, инфекции и др.

4. Гестационный СД – возникает во время беременности

Рост заболеваемости сахарным диабетом и наметившаяся тенденция к его «омоложению» сделали особенно актуальной проблему ведения беременности у больных сахарным диабетом и выхаживания их новорожденных детей. Контингент беременных, больных сахарным диабетом, с каждым годом становится тяжелее, так как детский и юношеский диабет оказывает наиболее неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию, и ему часто сопутствует тяжелая хроническая патология (заболевания почек, глаз, сердечно-сосудистые нарушения, нейропатия, инфекции и др.). Поэтому, несмотря на широкое внедрение новых высокоочищенных видов инсулинов, методов самоконтроля и мониторингового контроля за состоянием углеводного обмена, новой стратегии интенсифицированной инсулинотерапии и организации акушерских отделений, специализированных по сахарному диабету, остается высокой перинатальная смертность – 10-40% и заболеваемость новорожденных детей, матери которых больны сахарным диабетом [21, 22, 23, 24].

Согласно классификации ВОЗ 1999 г., у беременных может наблюдаться три вида сахарного диабета: СД типа 1, СД типа 2 и гестационный СД (ГСД) [8, 25, 26, 27].

Особенный интерес представляет СД 1 типа и ГСД, поскольку другие виды сахарного диабета – генетические эндокринопатии и т.д.- встречаются редко, а СД 2 типа, в силу «возрастного» характера своего возникновения у беременных пациенток также нечастое явление.

Так по данным ФГУ НИИОММ за 2009 год сахарный диабет 1 типа встречался в 40,4% случаев; гестационный сахарный диабет - в 52,6% случаев и сахарный диабет 2 типа - в 7 % случаев.

СД 1 типа встречался у пациенток в возрасте 26,4 ±

1,3 лет. СД 2 типа встречался в более старшей возрастной группе – 34, 1 ± 3,1 года.

Гестационный СД был диагностирован в среднем в 29 – 30 недель беременности и встречался также у пациенток в старшей возрастной группе – 31,2 ± 1,1 года. Из всех пациенток, страдающих гестационным сахарным диабетом, в 30 % случаев, на момент диагностики, гестационный сахарный диабет был в стадии субкомпенсации, что требовало назначения больших доз инсулинов и ухудшало прогноз для плода.

Течение сахарного диабета во время беременности имеет существенные особенности, поскольку на текущий процесс основного заболевания накладывается глубокая гормональная и метаболическая перестройка, возникающая в организме женщины в связи с началом функционирования системы «мать-плацента-плод». Сахарный диабет при беременности отличается лабильностью течения, наклонностью к кетоацидозу и гипогликемическим состояниям, возможностью быстрого прогрессирования сосудистых поражений (ретинопатии, нефропатии).

Прогрессирование диабетических микроангиопатий при беременности, являющихся, по мнению ряда авторов, не осложнением сахарного диабета, а проявлением болезни, связано с усилением в периоде гестации метаболических нарушений, свойственных СД: гиперлипидемии, диспротеинемии, повышения гликопротеидов, активации процессов ПОЛ и уменьшения синтеза простаглицлина сосудистой стенкой [12, 18, 28, 29, 30].

Этим процессам способствует характерное для беременности повышение содержания липидов и контринсулярных гормонов, в частности, плацентарного лактогена, обладающего свойствами гормона роста.

Кроме того, возрастание продукции глюкокортикоидных гормонов и изменения в обмене катехоламинов, возникающих во время беременности, усугубляют микроциркуляторные расстройства и, как следствие, тканевую гипоксию, лежащую в основе прогрессирования диабетических повреждений сосудов.

Установлено, что у 60-80% больных диабетической ретинопатии сочетается с диабетической нефропатией, отражая общий процесс развития диабетических ангиопатий [31, 32]. Считают, что протенинурия различной выраженности является клиническим эквивалентом ангиопатии, причем морфологические и функциональные изменения почек могут наблюдаться уже задолго до ее появления [9, 33].

Повышение активности альдостерон-ренин-ангиотензиновой системы играет роль пусковых механизмов в нарушениях микроциркуляции, в развитии стойких ангиоспазмов, которые в сочетании с метаболическими расстройствами, способствуют дальнейшему повреждению капилляров [34, 35, 36].

По результатам мировых научных исследований, инициирующим фактором в запуске механизмов деструкции сосудистой стенки является наступающая в ответ на повреждающее действие гипергликемии, дисфункция эндотелия и, как следствие, нарушение тромбоцитарно – сосудистого и гуморального звена системы

гемостаза со сдвигом в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции.

Однако до настоящего времени нет четких представлений о влиянии диабетической ангиопатии на микрососуды плаценты, не определены прогностические факторы комплексных нарушений гемокоагуляции в формировании диабетической фетопатии.

Кроме того, сложность механизма нарушений в системе гемостаза у больных с сахарным диабетом, особенно во время беременности, является причиной отсутствия в настоящее время всесторонне обоснованной терапии этой патологии.

Таким образом, даже при компенсированном сахарном диабете беременность является фактором, дестабилизирующим клиническое состояние больной женщины и усугубляющим течение основного заболевания.

Клиническим признаком неблагоприятного влияния сахарного диабета матери на плод является наличие у новорожденных симптомокомплекса так называемой диабетической фетопатии, сущность которой состоит в сочетании усиленного роста массы тела и некоторых органов плода (печени, сердца, селезенки) с замедленным развитием функциональных систем. Дети выглядят не только ожиревшими и пастозными, но имеют характерный кушингоидный тип и некоторую диспропорцию телосложения: при длинном туловище нижние конечности кажутся короткими, а голова (особенно ее мозговая часть) – маленькой, живот большой, участвующий в акте дыхания.

Однако далеко не у всех детей от пациенток, страдающих сахарным диабетом, внешние признаки диабетической фетопатии бывают выражены в одинаковой степени. Более того, не у всех новорожденных от матерей с сахарным диабетом имеет место макросомия, при наличии других характерных признаков диабетической фетопатии [21, 26, 37, 38, 39].

Состояние и развитие внутриутробного плода при сахарном диабете определяется несколькими факторами:

1. Тип и тяжесть СД
2. Компенсация СД
3. Наличие осложнений СД
4. Наличие осложнений беременности.

Так, по данным Евсюковой И. И. и Кошелевой Н. Г. (2009 г.), всего 37,5% детей рождаются в удовлетворительном состоянии при СД 1 типа, тогда как при СД 2 типа и гестационном сахарном диабете их в 2 раза больше.

При СД 1 типа каждый восьмой ребенок рождается в асфиксии. При ГСД она наблюдается лишь у 3,6% детей [4, 15, 22, 40].

Самым характерным признаком неблагоприятного влияния СД матери является формирование макросомии у плода. Однако, нередко и возможность рождения детей с малой массой тела, что напрямую зависит от типа и тяжести СД.

Так при СД 1 типа в стадии субкомпенсации, масса плода нередко отстает от гестационного возраста. Ряд исследователей, изучая влияние длительности заболевания СД 1 типа на состояние новорожденных показывают, что у пациенток, заболевших СД в детском возраст-

те, масса тела плодов при родоразрешении в 28 - 32 нед. составляла 1540 гр.; при диабете, возникшем в юношеском возрасте - 1926 гр.; При родоразрешении в 33- 35 недель она соответственно составляла 1982 и 2241 гр., а при диабете взрослых - 3219 гр. Подобное же соотношение сохранялось и при родоразрешении после 36 недель беременности [41, 42].

Масса тела новорожденных от матерей с СД зависит, по-видимому, от наличия у беременных диабетических микроангиопатий, которые часто сочетаются с гестационными осложнениями, в том числе, с гестозом, и ведут к хронической гипоксии и гипотрофии плода, связанной с нарушением нормальных взаимоотношений в системе мать – плацента – плод.

Некоторые исследователи отмечают, что наибольшая интенсивность прироста массы тела плода больной матери наблюдается до 36 нед. беременности, тогда как в последние 2 недели увеличение массы тела идет уже более медленными темпами [16, 34, 43, 44].

По данным других исследователей [17, 45], при СД 1 типа масса тела новорожденных в сроке 28 – 34 недели значительно ниже относительно средних величин для данного гестационного возраста, что связано с длительностью и тяжестью заболевания, прогрессированием осложнений и присоединением гестоза.

Таким образом, по данным мировых исследований различают две формы диабетической фетопатии в зависимости от преобладания влияния нарушенного обмена веществ либо поражения сосудов [46, 47]:

- гипертрофическую (при доминировании нарушений углеводного обмена; характеризуется макросомией плода (масса тела обычно выше 4 кг) при обычной длине тела, увеличением размеров и массы плаценты);
- гипопластическую (при превалировании микроангиопатии) проявляется задержкой роста плода (СЗРП) с низкой массой тела при рождении, уменьшенными размерами плаценты и более тяжелыми симптомами внутриутробной гипоксии и асфиксии при рождении.

Однако, несмотря на различие клинических форм диабетической фетопатии, все исследователи утверждают, что ведущую роль в патологии плода у пациенток с СД играет тканевая гипоксия [5, 19, 48].

Развитие у плодов от матерей, больных СД, выраженной внутриутробной гипоксии подтверждается наличием у них низкой кислородной насыщенности крови и патологического некомпенсированного ацидоза. Эти данные подтверждаются результатами динамического кардиомониторного наблюдения за функциональным состоянием внутриутробного плода и результатами, полученными при патологоанатомическом исследовании органов умерших детей [49, 50].

Таким образом, несмотря на всестороннее изучение проблемы сахарного диабета при беременности, частота перинатальных осложнений остается достаточно высокой, что диктует необходимость дальнейшего поиска комплекса лечебно-диагностических мероприятий, направленных на оптимизацию перинатальных исходов у данной категории больных. ■

## Литература:

1. Weir G. C. Diabetology. Tokyo 1999; 164: 280-5.
2. Dorman J., La Porte R., Stone B. Worldwide differences in the incidence of type I diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of HLA-DQB chain. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 180: 250-289.
3. Durr A., Cossee M. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. New England: Medicine; 1998.
4. Goldstein B. J. Syndromes of extreme insulin resistance. London: Medicine; 2008.
5. Lindner T.H., Cockburn B.N., Bell G.I. Molecular genetics of MODY in Germany. Diabetologia 1999; 168: 121-123.
6. Miller S.P., Anand G.R., Karschnia E.S., et al Characterization of glucokinase mutations associated with maturity-onset diabetes of the young type 2 (MODY2): different glucokinase defects lead to a common phenotype. Diabetes 2006; 1400-1645.
7. Бочков Н.П., Гунтер Е.К., Сергеев А.С. Генетика сахарного диабета: итоги и перспективы исследований. М: Медицина; 2006.
8. Воробьев В. И. Организация диетотерапии в лечебно-профилактических учреждениях. М: Медицина; 2002.
9. Галенко В. А., Жук Е. А. Иммуномодулирующая терапия при ИЗСД: проблемы и новые перспективы. Киров: Терапевтический архив; 2005.
10. Simpson N.E. The genetics of diabetes mellitus in man. London: Genetic and Cytology; 2001.
11. Shapcott D., Melancon S., Butterworth R.F., et al. Glucose and insulin metabolism in Friedreich's ataxia. Can Neurol Sci 2006; 400: 361-4.
12. Trucco M., Dorman J.S. Immunogenetics of insulin dependent diabetes mellitus in humans. Crit Rev Immunology 2000; 300: 201-245.
13. Wagener D.K., Sacks J.M., LaPorte R.E. et al. The Pittsburgh study of insulin-dependent diabetes mellitus: Risk for diabetes among relatives of IDDM. Diabetes 2004; 31: 136-144.
14. Wolfram D.J. Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings: report of four cases. Mayo Clin Proc 1998; 800: 715-7.
15. Warram J.H., Martin B.C., Krolewski A.S. Risk of IDDM in Children of diabetic mothers decreases with increasing maternal age of pregnancy. Diabetes 1991; 40: 1679-1684.
16. Грязнова И.М., Второва В.Г. Сахарный диабет и беременность. М: Медицина; 2005.
17. Давиденкова Е.Ф., Лыберман И.С. Генетика сахарного диабета. СПб: Медицина; 2003.
18. Chamberlain S., Shaw J., Wallis J. et al. Genetic homogeneity at the Friedreich's ataxia locus on chromosome 9. Amer J. Hum Genet 2002; 600: 518-521.
19. Bartolotta E., Guazzarotti L., Blanche H. et al. Prevalence of the maturity onset diabetes of the young (MODY) in the pediatric population of the Italy's marche region. Diabetologia 1999; 50: 419-500.
20. Руденская Г.Е., Иноземцева В.С., Перелов А.В. Генетическая эпидемиология наследственных болезней нервной системы. Саранск: Медицина; 2004. 7-99.
21. Вербовая Н.И., Лебедева Е.А. Роль гликозирванных продуктов метаболизма в формировании сосудистых осложнений сахарного диабета. Проблемы эндокринологии 2005; 1: 43-46.
22. Голубев М.А., Беляева И.Ф. Потенциальный клявико-лабораторный тест в диабетологии. Клявико-лабораторная диагностика 2002; 5: 27-21.
23. Гольдберг Е.Д., Ещенко В.А., Бовт В.Д. Сахарный диабет. Томск: Медицина; 2003. 85-91.
24. Зефирова Г.С., Войчук Э.А. Оптимизация лечения больных инсулинозависимым сахарным диабетом с помощью многократных инъекций инсулина. Тер. Арх 2006; 9: 113-115.
25. Балаболон М.И. Диабетология. М: Медицина; 2000.
26. Bodmer J., March S. HLA class nucleotide sequences. Tissue Antigens 2001; 31: 181-189.
27. Barbetti F., Masst O., Toni O. et al. Short intravenous glucose tolerant test (IVGTT defines a MODY subtype). Diabetes 2005; 48: 135-137.
28. Вельтишев Ю.Е., Казанцева Л.З., Семьячкина А.И. Наследственная патология человека. М: Медицина; 2002.
29. Дедов И.И., Ремязов О.В., Петерюкова В.А. Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков. Сахарный диабет 2001; 4: 26-32.
30. Cehvre J.C., Hani E.H., Boutin P. et al. Mutation screening of the hepatocyte nuclear factor-1 and -4 genes in MODY families: suggestion of the existence of at least a fourth MODY gene. Diabetologia 2007; 40: 157-170.
31. Barrett T.G., Bunday S.E., Macleod A.F. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. Lancet 2005; 346: 1458-1463.
32. Н.У.Тяц. Клиническая оценка лабораторных тестов. М: Медицина; 2001.
33. Бергер М. и др. Практика инсулинотерапии. Springen 2005; 44: 365-367.
34. Smith Ch. Statistical resolution of genetic heterogeneity in familial disease. Ann. Human Genet 2006; 3: 281-291.
35. Schoenle E.J., Boltshauser E.J., Balkkeskov S., et al. Preclinical and manifest diabetes mellitus in young patients with Friedreich's ataxia: no evidence of immune process behind the islet cell destruction. Diabetologia 2003; 6: 378-81.
36. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петерюкова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. М: Универсум Паблишинг 2002; 4: 391-400.
37. Елисеева В.Г., Афанасьева Ю.И. Гистология. М: Медицина; 1999.
38. Todd J. A. Genetic analysis of type 1 diabetes using whole genome approaches USA: Proc Nat Acad Sci; 2005.
39. Jackson M. J., Bindoff L. A., Weber K. et al. Biochemical and molecular studies of mitochondrial function in diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness. Diabetes Care 2004; 17: 728-733.
40. Чурмангаева Г.Х. О диабетической ретинопатии. Вопросы эндокринологии 1998; 5: 111-114.
41. Donohue W.L., Uchida I. Leprechaunism: a euphemism for a rare familial disorder. J Pediatr 1999; 45: 505-519.
42. Doria A., Yang Y., Malecki M., et al. Insulin-resistance characterizes autosomal dominant early onset type 2 diabetes that is unlinked to known MODY genes (MODYx). Diabetes 1998; 47: 16-30.
43. Дедов И.И., Ремязов О.В., Петерюкова В.А. Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков. Сахарный диабет 2001; 4: 26-32.
44. Зефирова Г.С. Кетоацидоз, прекоматозное состояние, гиперкетонемическая, гиперосмолярная кома. М: Медицина; 1991.
45. Rotter J. I. The modes of inheritance of insulin-dependent diabetes mellitus. Amer J Hum Genet 2007; 6: 835-851.
46. Gunn T., Bortolussi R., Little J. et al. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, sensory nerve deafness, and diabetes insipidus: a syndrome. J Paediatr 2000; 89: 565-70.
47. Garsia-Luna P., Villechenous E., Leal-Cerro A. et al. Contrasting features of insulin dependent diabetes mellitus associated with neuroectodermal defects and classical insulin dependent diabetes mellitus. Acta Paediatr Scand 2005; 77: 4713-4718.
48. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. М: Медицина; 2000.
49. Chern M.M., Anderson V.E., Barbosa J. Empirical Risk for Insulin - dependent Diabetes (IDD) in Sibs. Diabetes 2002; 31: 1115-1118.
50. Ефимов А.С., Щербак А.В. Осложнения инсулинотерапии. Тер арх 2002; 9: 126-130.