

**Кутявина
Татьяна Анатольевна**

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

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2018

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **ЗАХАРОВА Светлана Юрьевна**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **ДЕРЯБИНА Елена Геннадьевна**

Официальные оппоненты:

ГИРШ Яна Владимировна - доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней БУ ВО «Сургутский государственный университет»

УЗУНОВА Анна Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 года в _____ часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н.Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17 и на сайте университета www.usma.ru, а с текстом автореферата – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak3.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.108.02,
доктор медицинских наук, профессор

Гришина Ирина Фёдоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Беременность у пациентки с сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа) относится к группе самого высокого риска по развитию осложнений, как для матери, так и для ребенка. Дети матерей с СД 1 типа находятся 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 (Айламазян Э.К. и соавт., 2017, Володин Н.Н. и соавт., 2013, Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г., 2009, Hod M. и соавт., 2016, Pedersen J., 1967). Наличие у матери осложнений, связанных с СД, особенно таких, как диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия, может повлиять на течение и исход беременности (Боровик Н.В. и соавт., 2013, Cuganek K. и соавт., 2017).

Перинатальные исходы у пациенток с СД 1 типа зависят от степени компенсации углеводного обмена до зачатия и на протяжении всего периода беременности. Для этого уровень гликемии у них должен быть таким же, как и у здоровых женщин (Айламазян Э.К. и соавт., 2017, Дедов И.И. и соавт., 2017, Colstrup M. и соавт., 2013, Jovanovic L. и соавт., 1991). Традиционным методом достижения компенсации углеводного обмена является инсулинотерапия в сочетании с самоконтролем гликемии на фоне диеты с исключением легкоусвояемых углеводов (Дедов И.И. и соавт., 2017, Петрухин В.А., 2016, Демидова И.Ю. и соавт., 2009). Внедрение в практику генно-инженерных препаратов инсулина с различной продолжительностью действия, базис-болюсного режима инсулинотерапии, помповой инсулинотерапии, современных методов контроля гликемии способствовали снижению перинатальной смертности (Айламазян Э.К. и соавт., 2017, Потин В.В. и соавт., 2013, Toledano Y. и соавт., 2016).

Диабетическая фетопатия (ДФ) – это клинико-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся у детей от матерей с СД и не сопровождающийся пороками развития, который зависит от типа СД и степени компенсации углеводного обмена у женщины во время беременности (Айламазян Э.К. и соавт., 2017, Евсюкова И.И. и Кошелева Н.Г., 2009).

Совершенствовалась акушерская практика ведения беременности и родов у женщин с СД, разрабатывались эффективные методы профилактики ДФ и ее лечения в неонатальном периоде (Краснопольский В.И. и соавт., 2014, Логутова Л.С. и соавт., 2012, Иванов Д.О. и соавт., 2014, Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г., 2009, Троицкая М.В., 2001, Mitanchez D. и соавт., 2015, Nay Jr.W.W., 2012).

Глубокие нарушения в системе мать-плацента-плод, формирование макросомии, наличие гормонального и метаболического дисбаланса в перинатальном периоде у детей от матерей с СД 1 типа определяет не только заболеваемость детей в неонатальном периоде, но и играют существенную роль в «программировании» ожирения и развитии метаболического синдрома у детей и подростков, лежат в основе СД 2 типа и сердечно-сосудистых

заболеваний в последующие годы жизни (Айламазян Э.К. и соавт., 2017, Гурьева В.М и сотр., 2015, Дзгоева Ф.Х., 2015, Леонова И.А., Иванов Д.О., 2015, Barker D.J., 1995). Грудное вскармливание на 13-22% снижает риск ожирения у детей (Орлов А. И соавт., 2015), а искусственное вскармливание, наоборот, повышает этот риск (Нетребенко О.К., 2015). Быстрое увеличение веса у детей на первом году жизни возможно связано с нарушением обмена углеводов и липидов и может быть изменено с помощью вмешательств, направленных на родительскую практику кормления (Бердышева О.И. и соавт., 2013).

Таким образом, несмотря на большое количество исследований особенностей неонатального периода у детей от матерей с СД 1 типа, публикацию в 2016 году проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины «Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных» (<http://www.raspm.ru>), отсутствуют клинические рекомендации и алгоритмы, определяющие порядок наблюдения за детьми с ДФ от матерей с СД 1 типа в течение первого года жизни, особенно в амбулаторно-поликлинических условиях, что определяет актуальность данного исследования. Полученные данные позволят определить дальнейшее направление совместной деятельности эндокринологов, акушеров и неонатологов для профилактики перинатальной патологии и оздоровления детей от матерей с СД 1 типа.

Цель работы

Определить клинические и метаболические особенности детей первого года жизни, родившихся у женщин с СД 1 типа для выработки персонафицированной 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.

Определены информативные признаки, позволяющие на доклиническом этапе прогнозировать развитие паратрофии 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 СД 1 типа, зависит от длительности заболевания СД, 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.

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

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

Личный вклад автора

Автор лично осуществлял курацию детей, родившихся у женщин с СД 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, 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 страницах 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.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач было проведено сравнительное проспективное обследование и наблюдение за детьми первого года жизни, родившихся у женщин с СД 1 типа (2013-2015 гг.). Дети наблюдались в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (зав.отд. к.м.н. Ширяева Е.К., к.м.н. Касаткина Е.В.), в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (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.). Наблюдение в младенческом периоде проводили на базе отделения детей раннего возраста ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» МЗ РФ (зав.отд. к.м.н Краева О.А.). Исследования проводились на базе лаборатории биохимических методов исследования 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.).

Нами обследовано 80 детей:

основную группу составили 60 новорожденных от женщин с СД 1 типа, из них 33,3% (20) находились на помповой инсулинотерапии, 66,6% (40) - получали инсулин с помощью интенсифицированной инсулинотерапии в режиме множественных подкожных инъекций инсулинов продленного и короткого действия, которые в ходе исследования были разделены на следующие подгруппы:

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

Верификация степени тяжести ДФ проводилась по таблице И.И.Евсюковой и Н.Г.Кошелевой (2009).

Критерии включения:

- дети, родившиеся у женщин с СД 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

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

Проводился анализ анамнестических данных, клиническое и лабораторно-инструментальное обследование детей, родившихся у женщин с СД 1 типа в периоде новорожденности. После выписки из стационара - кроссекционное наблюдение на протяжении первого года жизни.

Дизайн исследования представлен на рисунке (рис.1).



Рисунок 1 - Дизайн исследования: наблюдение детей на первом году жизни

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).

Новорожденным проводилась оценка антропометрических показателей в сопоставлении с гестационным возрастом с использованием оценочных таблиц (Дементьева Г.М., Короткая Е.А., 1980 г.), и центильных таблиц (Ильин Б.Н., 1975 г., Дементьева Г.М., 1980 г.) и центильных таблиц физического развития (Fenton, 2011 г.). 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 должствующих показателей для гестационного возраста на две и более

недели. Оценивались показатели физического развития, состояния ЦНС. 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 2005 г.) 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, 2005 г.).

Выполненные исследования представлены в таблице 1 (табл.1).

Таблица 1 - Кратность выполняемых исследований

Метод	Показатели	Кратность исследования
Радиоиммунологический	С-пептид	При рождении, 6, 12 месяцев
Биохимические	Уровень общего белка, калий, фосфор, холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, АСТ, АЛТ	5-е сутки, 6, 9 месяцев
	Глюкоза плазмы крови	При рождении, 3-и, 5-е сутки, 3, 6, 9, 12 месяцев
	Гликированный гемоглобин (HbA1c)	3, 6, 9, 12 месяцев
Биофизические	УЗИ висцеральных органов, ЭХО-КГ, НСГ	Неонатальный период, 6, 12 месяцев
Итого:		1840 исследований

Нейросонография (НСГ) проводилась с помощью ультразвукового аппарата GE Medical Systems Vivid S5 (Израиль). Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось с помощью ультразвукового сканера «Philips HD 15» (США). Эхографическое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводили с помощью ультразвукового сканера «Philips HD 15» (США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows, «Statistica 6.0», SPSS. Проверку на нормальность распределения количественных показателей в группах проводили по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для сравнения двух независимых выборок использовали критерий Стьюдента (t). Для оценки значимости различий между качественными признаками были использованы критерий хи-квадрат (χ^2), а в случае малой численности вариантов в группе – точный критерий Фишера. Для выявления взаимосвязи между качественными признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена. Для создания моделей диагностики и прогноза был применен дискриминантный анализ. Данные в тексте и таблицах для выборок с нормальным распределением представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение.

Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез равен 0,05 (с поправкой Бонферрони).

Результаты исследований

Средний возраст женщин на момент родоразрешения составил $27,8 \pm 4,55$ лет (от 19 до 41 года). 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 1 до 28 лет). Осложнения СД были выявлены у 90% (54 из 60) матерей наблюдаемых нами детей. Уровень гликозилированного гемоглобина $< 6,5\%$ до зачатия имели только 20% пациенток, что свидетельствовало о состоянии углеводного обмена. В значимом проценте случаев у матерей выявлялись такие осложнения СД как диабетическая ретинопатия 86,6% (52 из 60), нефропатия 86,6% (52 из 60), полинейропатия 81,6% (49 из 60). Из сопутствующей патологии у матерей, больных СД 1 типа, чаще, чем у матерей без диабета, выявлялись такие заболевания, как генетическая тромбофилия в 10% (6 из 60) случаев ($p=0,003$), гипотиреоз вследствие аутоиммунного тиреоидита в 28,3% (17 из 60) ($p=0,009$). При анализе течения беременности у матерей наблюдаемых нами детей установлено, что у матерей детей основной группы в 100% случаев она протекала патологически (табл. 2).

Таблица 2 - Особенности течения настоящей беременности

Акушерский анамнез	Матери с СД 1 типа (n=60)		Матери детей группы сравнения (n=20)		p
	абс	%	абс	%	
Угроза прерывания беременности	11	18,3	3	15,0	$p=0,049^*$
Преэклампсия различной степени тяжести	23	38,3	11	55,0	$p=0,074$
ОРВИ во время беременности	12	20,0	5	25,0	$p=0,088$
Кольпит во время беременности	8	13,3	4	20,0	$p=0,079$
ХВМИ	16	26,6	3	15,0	$p=0,039^*$
Маловодие	1	1,6	2	10,0	$p=0,89$
Многоводие	12	20,0	4	20,0	$p=0,99$
Беременность протекала без патологии	0	0	4	20,0	-

*Примечание: p – уровень значимости различий между группами детей ($p < 0,05$)

Родоразрешение матерей с сахарным диабетом 1 типа в 70% (42 из 60) случаев было преждевременным в сроке 32-36 недель. Все женщины из основной группы были родоразрешены с помощью операции кесарева сечения.

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

При анализе индивидуальных особенностей физического развития было установлено, что только в 21,6% (13 из 60) случаев физическое развитие новорожденных соответствовало сроку гестации. Большинство детей имели макросомию - 63,3% (38 из 60), т.е. гипертрофическую форму ДФ. Часть детей имели задержку внутриутробного развития - 15% (9 из 60), т.е. гипопластическую форму ДФ.

При сопоставлении частоты выявления макросомии со способом введения инсулина у матери были выявлены достоверные различия. Так, при использовании матерью инсулиновой помпы, макросомия выявлялась у 30% (18 из 60) детей, а при многократных инъекциях инсулина – у 73,3 % (44 из 60) детей ($p=0,025$).

В таблице 3 приведены средние антропометрические показатели при рождении у наблюдаемых нами детей.

Таблица 3 - Средние антропометрические показатели при рождении у наблюдаемых детей ($M\pm\sigma$)

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	p ₁₋₅ =0,017* p ₂₋₅ =0,061 p ₃₋₅ =0,059 p ₄₋₅ =0,021*
Длина тела (см)	48,0±3,59	47,71±3,40	47,78±2,98	48,29±1,34	46,25±2,02	p ₁₋₅ =0,042* p ₂₋₅ =0,06 p ₃₋₅ =0,06 p ₄₋₅ =0,046*
Окружность головы (см)	33,1±1,99	32,48±1,85	33,17±1,45	33,17±1,70	31,7±1,21	p ₁₋₅ =0,044* 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	p ₁₋₅ =0,048* p ₂₋₅ =0,07 p ₃₋₅ =0,07 p ₄₋₅ =0,049*

*Примечание: p – уровень значимости различий между группами детей ($p<0,05$)

При анализе тяжести ДФ, учитывая срок гестации и оценку по центильным таблицам, установлено, что у большинства детей она оказалась умеренно выраженной (менее 10 баллов по шкале оценки тяжести диабетической фетопатии). У 13,2% (8 из 60) детей была диагностирована ДФ тяжелой степени (более 10 баллов по шкале оценки тяжести диабетической фетопатии). У 20 детей (33,3%) признаки ДФ отсутствовали.

На рисунке 2 представлены корреляционные связи, влияющие на частоту и тяжесть ДФ.

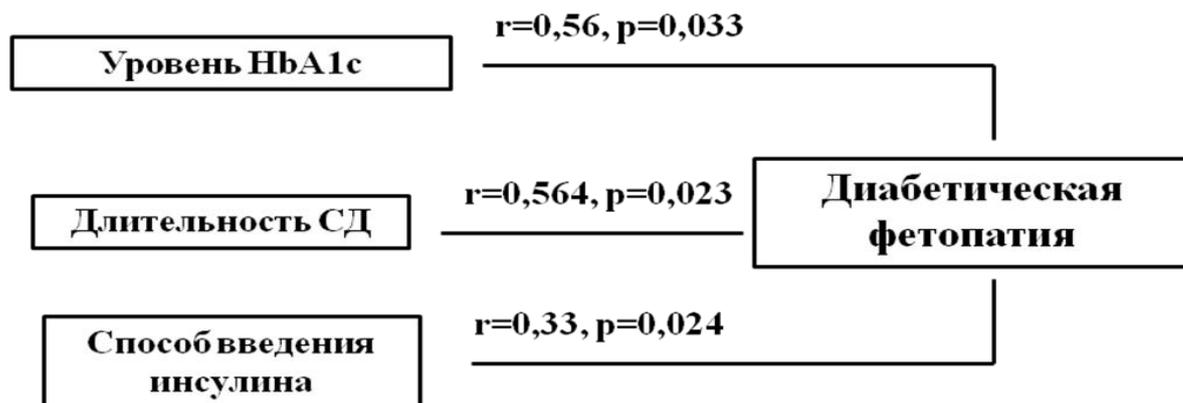


Рисунок 2 - Корреляционные связи между уровнем HbA1c, длительностью СД и способом введения инсулина, влияющие на частоту и тяжесть ДФ

Дети с признаками ДФ различной степени тяжести выхаживались в отделении реанимации и интенсивной терапии, в отделении патологии новорожденных. Средняя продолжительность госпитализации новорожденных составляла от 6 до 40 дней ($16,78 \pm 9$ дней). Продолжительность пребывания в стационаре прямо умеренно коррелировала с тяжестью ДФ при рождении ($r=0,57, p=0,044$).

В структуре патологии неонатального периода у наблюдаемых детей ведущее место занимает синдром дыхательных расстройств. Он был выявлен у 45 (75%) детей, родившихся у матерей с СД 1 типа. В группе сравнения этот показатель был достоверно ниже - 5 детей, что составило 25% ($p=0,005$). В связи с наличием синдрома дыхательных расстройств наблюдаемым детям проводились различные виды респираторной поддержки – искусственная вентиляция легких (ИВЛ), метод постоянного положительного давления в конце выдоха (Constant Positive Airway Pressure - CPAP). В основной группе детей частота проведения ИВЛ составила 6,66%, методом CPAP – 30%, что было достоверно выше, чем среди детей группы сравнения ($p<0,05$). При сопоставлении частоты респираторного дистресс-синдрома и необходимости проведения респираторной поддержки детям со способом введения инсулина матери, достоверных различий не получено ($p>0,05$). По частоте других заболеваний неонатального периода, таких как церебральная ишемия, гипербилирубинемия, анемия, достоверных различий не было получено ($p>0,05$).

Средний уровень гликемии при рождении у детей основной группы составил 2,09 ммоль/л, что было достоверно ниже, чем у детей группы сравнения – 2,7 ммоль/л ($p=0,002$) (табл. 4).

Таблица 4 - Показатели углеводного обмена у новорожденных

Уровень глюкозы в сыворотке крови	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		
	M ± σ, n (%)	M ± σ, n (%)	M ± σ, n (%)		
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*
При рождении	2,3 ± 0,21	2,29 ± 0,20	1,7 ± 0,13	2,7 ± 0,40	p ₁₋₄ =0,060 p ₂₋₄ =0,034* p ₃₋₄ =0,002*
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*

Примечание: данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение или в виде абсолютного значения n и относительной величины в процентах (%), * p – уровень значимости различий между группами детей ($p < 0,05$).

Гипогликемия выявлена у 71,6% детей от женщин с СД 1 типа (43 из 60). 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.

При анализе уровня С-пептида установлено, что у детей от женщин с СД 1 типа его средний уровень составил $0,54 \pm 0,11$ нг/мл, что достоверно превышало аналогичный показатель у группы сравнения - $0,22 \pm 0,06$ нг/мл ($p=0,02$) (табл.4).

При изучении динамики липидного спектра сыворотки крови, выявлено, что содержание триглицеридов у детей с признаками ДФ было достоверно выше. Содержание холестерина было достоверно выше в группе новорожденных с признаками ДФ, но укладывалось в пределы нормативных значений. Таким образом, у наблюдаемых детей с признаками ДФ, период новорожденности характеризовался метаболическими нарушениями в виде высокой частоты гипогликемии и дислипидемии, сопровождающихся повышенным уровнем триглицеридов и липопротеинов низкой плотности у детей с признаками ДФ. Данные биохимического исследования крови представлены в табл.5.

Таблица 5 - Результаты биохимического исследования крови на 5-7-е 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	4	
Общий белок	50,2±6,90	52,2±5,10	50,0±5,4	50,1 ± 5,10	p ₁₋₄ =0,09 p ₂₋₄ =0,069 p ₃₋₄ =0,09
Холестерин	3,26±0,40	3,76±0,60	4,04±0,60	3,4 ± 0,40	p ₁₋₄ =0,089 p ₂₋₄ =0,041* p ₃₋₄ =0,034*
Триглицериды	0,75±0,70	0,83±0,08	0,89±0,06	0,67 ± 0,14	p ₁₋₄ =0,07 p ₂₋₄ =0,043* p ₃₋₄ =0,039*
Липопротеиды высокой плотности	1,06±0,12	1,14±0,17	1,20±0,14	1,00 ± 0,10	p ₁₋₄ =0,071 p ₂₋₄ =0,064 p ₃₋₄ =0,052
Липопротеиды низкой плотности	1,5±0,15	1,9±0,30	1,98±0,30	1,52 ± 0,17	p ₁₋₄ =0,09 p ₂₋₄ =0,049* p ₃₋₄ =0,037*

*Примечание: p – уровень значимости различий между группами детей (p<0,05)

Частой находкой при проведении Эхо-КГ у новорожденных с ДФ являлись диспластические изменения сердца, что было связано с нарушениями закладки и дифференцировки структур сердца плода на фоне метаболических изменений связанных с СД у матери (табл. 6).

Таблица 6 - 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	0,0	4	6,6	1	1,6	0	0,0	p ₂₋₄ =0,001* p ₃₋₄ =0,001*
Функционирующие фетальные коммуникации	0	0,0	8	13,3	3	5,0	2	10,0	p ₁₋₄ =0,09 p ₂₋₄ =0,044* p ₃₋₄ =0,08
Дополнительные хорды левого желудочка	8	13,3	19	31,6	5	8,3	7	35,0	p ₁₋₄ =0,09 p ₂₋₄ =0,062 p ₃₋₄ =0,08

*Примечание: p – уровень значимости различий между группами детей (p<0,05)

При проведении ультразвукового обследования выявлено, что у детей с ДФ достоверно чаще регистрировались такие признаки, как гепатомегалия 10% (6 из 60), диффузные изменения в паренхиме печени и поджелудочной железы 61,6% (37 из 60), что свидетельствует о вовлечении указанных органов в патологический процесс внутриутробно и гиперинсулинизме плода.

При инструментальном обследовании у детей с признаками ДФ выявлена повышенная частота врожденных пороков развития: врожденный гидронефроз почек, врожденные пороки сердца достоверно чаще встречаются у детей с ДФ средней и тяжелой степени тяжести (табл.7).

Нами проведено наблюдение за детьми, родившимися у женщин с СД 1 типа на протяжении первого года жизни. Установлено, что дети, родившиеся с признаками ДФ, к концу первого года жизни имели достоверно более высокие параметры физического развития по сравнению с детьми из группы сравнения (табл.8).

У детей в младенческом периоде заслуживала внимания характеристика пищевого поведения. В 13,3% (8 из 60) случаев в основной группе матери предъявляли жалобы на снижение аппетита. Обращали на себя внимание избыточность 16,6% (10 из 60) и избирательность 28,3% (17 из 60) аппетита, которые у детей основной группы регистрировались достоверно чаще.

Таблица 7 - 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	0,0	1	3,0	0	0,0	0	0,0	$p_{2-4}=0,001^*$
Гидронефроз	1	5,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	$p_{1-4}=0,001^*$
Врожденные пороки сердца	0	0,0	5	15,1	1	14,2	1	5,0	$p_{1-4}=0,9$ $p_{2-4}=0,032^*$ $p_{3-4}=0,04^*$

*Примечание: p – уровень значимости различий между группами детей ($p < 0,05$)

Таблица 8 - Состояние физического развития детей первого года жизни, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа в возрасте 1 года ($M \pm \sigma$)

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	4	
Масса тела	9,981±0,811	10,057±0,768	10,624±0,576	9,639±0,716	p ₁₋₄ =0,061 p ₂₋₄ =0,024* p ₃₋₄ =0,007*
Длина тела	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 p ₃₋₄ =0,033*
Окружность головы	44,89±0,81	45,48±1,22	46,10±1,38	44,11±0,87	p ₁₋₄ =0,052 p ₂₋₄ =0,037* p ₃₋₄ =0,011*
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 p ₃₋₄ =0,048*

*Примечание: p – уровень значимости различий между группами детей (p<0,05)

У детей с признаками ДФ избирательность аппетита выявлялась с наибольшей частотой (27,5%, 11 из 40). 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.

Показатели индекса массы тела на протяжении первого года жизни представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Показатели индекса массы тела у наблюдаемых детей в возрасте 6 и 12 месяцев жизни ($M \pm \sigma$)

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 p ₂₋₃ =0,048*
девочки	18,507±0,709 (+1SD)	19,053±0,637 (+2SD)	17,716±0,949 (Me)	p ₁₋₃ =0,032* p ₂₋₃ =0,002*

*Примечание: p – уровень значимости различий между группами детей (p<0,05)

Представленные данные показывают, что в возрасте 6 месяцев мальчики из группы сравнения и дети, родившиеся без признаков ДФ, имели снижение индекса массы тела на 1SD. У мальчиков, родившихся с признаками ДФ, индекс массы тела соответствовал медиане. У девочек достоверных различий по индексу массы тела в этом возрасте не было, хотя индекс массы тела у девочек от женщин с СД превышал медиану на 1SD.

К возрасту 12 месяцев дети из группы сравнения имели среднее физическое развитие. Дети от женщин с СД 1 типа, имеющих признаки ДФ при рождении, увеличили массу тела за первый год жизни достоверно больше, чем дети группы сравнения. Найдены гендерные различия в наборе веса. Так, девочки с признаками диабетической фетопатии тяжелой степени при рождении в возрасте 1 года имели ожирение (+2SD), а мальчики лишь избыточную массу тела (+1SD).

При анализе длительности грудного вскармливания установлено, что у детей, не имевших признаков ДФ, длительность не различалась с таковыми у детей группы сравнения. 50% (10 из 20) детей без признаков ДФ получали грудное вскармливание до 9 месяцев жизни, а 30% (6 из 20) детей до 1 года. Дети с признаками ДФ уже к 6 месяцам жизни получали грудное молоко менее чем в 30% (11 из 40) наблюдений, а к концу первого года жизни – только в 10% (4 из 40) случаев.

Структура неврологической патологии у детей, не имевших признаков ДФ, достоверно не различалась с таковой у детей из группы сравнения. Исключение составляла частота синдрома вегето-сосудистых дисфункций. 45% (9 из 20) детей без проявлений ДФ были неврологически здоровыми. Среди детей с проявлениями ДФ только 15% (3 из 20) не имели неврологических нарушений. Как и в группе детей без признаков ДФ, в структуре неврологической патологии ведущее значение имел синдром вегето-сосудистых дисфункций. Однако, именно в группе пациентов с признаками ДФ регистрировались такие нозологические формы, как судороги и пароксизмальные расстройства, различные формы гидроцефалии, а у 3 детей (17,5%) – детский церебральный паралич. Достоверно чаще у детей с признаками ДФ наблюдалось отставание в формировании статико-моторного развития ($p < 0,01$).

Анализ структуры заболеваний на протяжении первого года жизни показал, что среди детей, не имевших признаков ДФ, 50% (10 из 20) были расценены как соматически здоровые. Среди детей с признаками ДФ таких детей было только 17,5% (7 из 40) ($p < 0,01$). У детей от женщин с сахарным диабетом 1 типа достоверно чаще отмечались нарушения кишечной микробиоты (38,3%, 23 из 60), рецидивирующие ОРЗ (46,6%, 28 из 60), атопический дерматит (23,3%, 14 из 60).

При анализе липидного спектра были получены следующие данные, представленные в таблице 10.

Таблица 10 - Биохимические показатели крови у детей на протяжении 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		
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 ± 0,90	4,5 ± 0,70	4,5 ± 0,87	3,1 ± 0,30	p ₁₋₄ =0,037 p ₂₋₄ =0,024* p ₃₋₄ =0,021*
Триглицериды	0,78 ± 0,17	0,81 ± 0,19	0,94 ± 0,12	0,74 ± 0,14	p ₁₋₄ =0,005* p ₂₋₄ =0,004* p ₃₋₄ =0,001*
Лipoproteиды высокой плотности	1,34 ± 0,27	1,47 ± 0,30	1,69 ± 0,27	1,4 ± 0,28	p ₁₋₄ =0,07 p ₂₋₄ =0,06 p ₃₋₄ =0,04*
Лipoproteиды низкой плотности	2,1 ± 0,60	2,4 ± 0,60	2,6 ± 0,46	1,5 ± 0,30	p ₁₋₄ =0,004* p ₂₋₄ =0,004* p ₃₋₄ =0,001*

*Примечание: p – уровень значимости различий между группами детей (p<0,05)

Уровень холестерина в возрасте 6 месяцев жизни был в пределах нормы и в основной группе и в группе сравнения. К возрасту 12 месяцев уровень холестерина повысился и достоверно различался с показателями детей группы сравнения. В возрасте 12 месяцев 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 гиперхолестеринемию (в группе сравнения 0% - p<0,01).

Таблица 11 - Уровень гликемии и гликированного гемоглобина у детей на первом году жизни ($M \pm \sigma$)

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					
Глюкоза плазмы крови (ммоль/л)	4,7 ± 1,56	5,0 ± 1,1	5,4 ± 1,3	4,29 ± 1,27	p ₁₋₄ =0,067 p ₂₋₄ =0,008* p ₃₋₄ =0,007*
Гликозилированный гемоглобин (%)	3,8 ± 0,87	4,2 ± 1,08	4,4 ± 0,8	2,15 ± 0,43	p ₁₋₄ =0,007* p ₂₋₄ =0,004* p ₃₋₄ =0,004*
6 месяцев					
Глюкоза плазмы крови (ммоль/л)	4,7 ± 1,19	5,29 ± 1,61	5,3 ± 1,1	4,12 ± 1,43	p ₁₋₄ =0,031* p ₂₋₄ =0,008* p ₃₋₄ =0,008*
Гликозилированный гемоглобин (%)	4,0 ± 0,76	4,32 ± 1,12	4,3 ± 1,17	2,94 ± 0,59	p ₁₋₄ =0,008* p ₂₋₄ =0,007* p ₃₋₄ =0,007*
9 месяцев					
Глюкоза плазмы крови (ммоль/л)	4,2 ± 0,91	4,6 ± 1,32	4,6 ± 1,2	3,91 ± 1,12	p ₁₋₄ =0,038* p ₂₋₄ =0,008* p ₃₋₄ =0,008*
Гликозилированный гемоглобин (%)	3,99 ± 0,73	4,81 ± 1,07	4,8 ± 1,1	3,71 ± 0,7	p ₁₋₄ =0,044* p ₂₋₄ =0,008* p ₃₋₄ =0,008*
12 месяцев					
Глюкоза плазмы крови (ммоль/л)	4,2 ± 1,06	4,4 ± 1,37	4,6 ± 1,23	3,99 ± 1,21	p ₁₋₄ =0,029* p ₂₋₄ =0,019* p ₃₋₄ =0,009*
Гликозилированный гемоглобин (%)	3,5 ± 0,65	4,2 ± 1,0	4,4 ± 1,0	3,36 ± 0,61	p ₁₋₄ =0,049* p ₂₋₄ =0,009* p ₃₋₄ =0,008*

*Примечание: p – уровень значимости различий между группами детей (p<0,05)

Установлена обратная умеренная корреляционная связь между длительностью грудного вскармливания и частотой гиперхолестеринемии: чем раньше прекращается грудное вскармливание, тем выше уровень холестерина ($r=-0,44$, $p=0,049$). Содержание триглицеридов у детей с признаками ДФ оставались достоверно выше, чем у детей группы сравнения, на протяжении всего первого года жизни. Содержание липопротеидов низкой плотности 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 наблюдалась дислипидемия в виде повышенного содержания холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности.

При анализе динамики уровня гликемии на протяжении первого года жизни установлено, что до 9 месяцев жизни средний уровень гликемии у детей с признаками ДФ достоверно превышал таковой по сравнению с детьми группы сравнения (табл. 11). У детей без признаков ДФ достоверных различий с группой сравнения найдено не было. Тем не менее, уровень гликозилированного гемоглобина оказался достоверно выше в первом полугодии жизни у детей и с признаками ДФ, и без признаков ДФ.

Уровни глюкозы плазмы натошак в 3, 6, 9 и 12 месяцев представлены на рисунках 3, 4, 5, 6. Где 0 - ДФ нет, 1 - ДФ легкой и умеренной степени, 2 - ДФ тяжелой степени, 3 - группа сравнения.

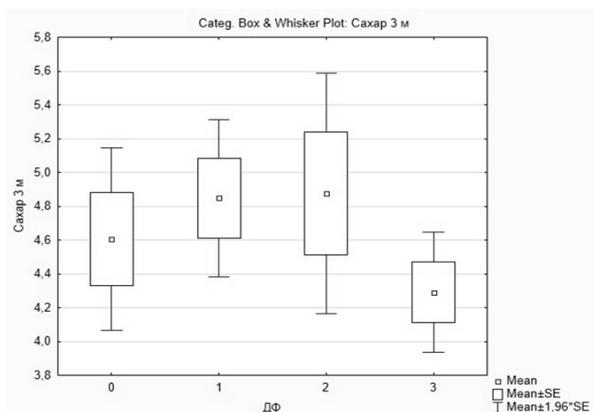


Рисунок 3 - Уровень глюкозы плазмы натошак в 3 месяца

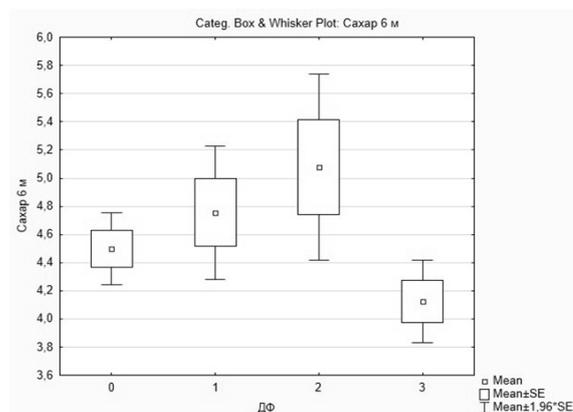


Рисунок 4 - Уровень глюкозы плазмы натошак в 6 месяцев

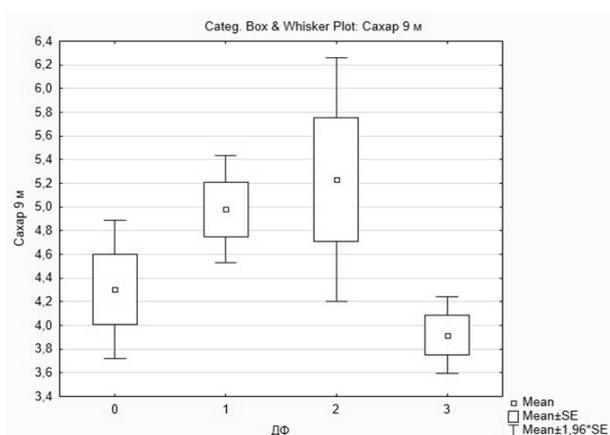


Рисунок 5 - Уровень глюкозы плазмы натошак в 9 месяцев

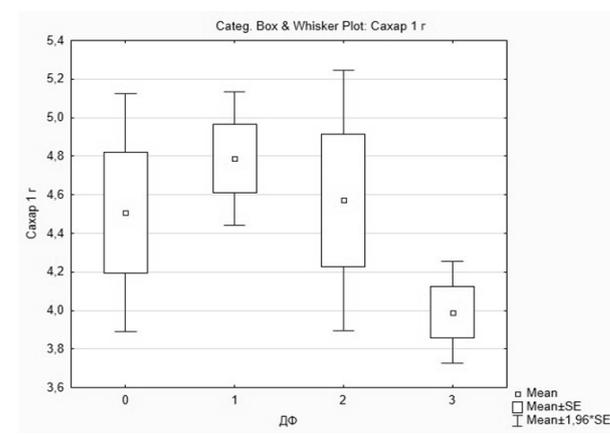


Рисунок 6 - Уровень глюкозы плазмы крови натошак в 12 месяцев

Уровень С-пептида, отражающий содержание инсулина в крови, у детей основной и сравнительной групп на протяжении первого года жизни достоверно различался только у детей с признаками тяжелой ДФ при рождении (табл. 12).

Таблица 12 - Концентрация С-пептида у младенцев ($M \pm \sigma$)

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*

*Примечание: p – уровень значимости различий между группами детей (p<0,05)

Корреляционные связи между концентрациями глюкозы, триглицеридов, ЛПНП и избыточным весом представлены на рисунке 7.



Рисунок 7 - Корреляционные связи между концентрациями глюкозы, триглицеридов, ЛПНП и избыточным весом

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 глюкозы плазмы крови натощак 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 – глюкоза плазмы крови натощак у 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 %.

Способ малоинвазивный, не требует специального дорогостоящего оборудования. Его использование возможно в клинической лаборатории любого уровня.

На основании проведенного клинко-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, в связи с возможным риском гипергликемии (рисунок 8).



Рисунок 8 - Алгоритм наблюдения за детьми, родившимися у женщин с СД 1 типа, на протяжении первого года жизни

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, гипопроteinемия, 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-анамнестических 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Кутявина Т.А. Сахарный диабет 1 типа у матери как фактор риска нарушения состояния здоровья детей младенческого и раннего возраста (обзор литературы) / Т.А. Кутявина, С.Ю. Захарова, Е.Г. Дерябина // **Уральский медицинский журнал** (перинатология). – 2012. - № 11 (103). – С. 97-101.

2. Кутявина Т.А. Характеристика раннего неонатального периода у детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа / Т.А. Кутявина, Е.Г. Дерябина, С.Ю. Захарова, А.М. Литвинова // Актуальные проблемы современной эндокринологии: материалы II-ой научно-практической конференции эндокринологов Уральского Федерального округа (г. Екатеринбург, 23 июня 2012г.). – Екатеринбург, 2012. – С. 77-79.

3. Кутявина Т.А. Помповая инсулинотерапия у беременных с сахарным диабетом 1 типа и перинатальные исходы / Т.А. Кутявина, Е.Г. Дерябина, С.Ю. Захарова // Инновационные технологии в охране здоровья матери и ребенка: сборник материалов научно-практической конференции акушеров-гинекологов Уральского федерального округа с международным участием, посвященной 135-летию ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, (5-6 декабря 2012 г., г.Екатеринбург). – С. 45-46.

4. Кутявина Т.А. Особенности раннего неонатального периода у детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом I типа / Т.А. Кутявина, Е.Г. Дерябина, С.Ю. Захарова // Инновационные технологии в охране здоровья матери и ребенка: сборник материалов научно-практической конференции акушеров-гинекологов Уральского федерального округа с международным участием, посвященной 135-летию ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, (5-6 декабря 2012 г., г.Екатеринбург). – С. 46-48.
5. Кутявина Т.А. Клинико-лабораторная характеристика течения раннего неонатального периода у детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом I типа / Т.А. Кутявина, С.Ю. Захарова, Е.Г. Дерябина // «Нерешенные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии»: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения Р.А. Малышевой (Екатеринбург, 14-15 октября 2014г.). – Екатеринбург, 2014. – С. 49-50.
6. Deryabina E. Modern features of newborns from mothers with type 1 diabetes / E. Deryabina, T. Kutyavina, S. Zaharova // Сборник материалов III Курсов последипломного образования по клиническому диабету (III European Association for the Study of Diabetes Postgraduate Course in Clinical Diabetes, Yekaterinburg, 3-5 October 2014). – Екатеринбург, 2014. – С. 24.
7. Кутявина Т.А. Состояние новорожденных от матерей с сахарным диабетом I типа в современных условиях / Т.А. Кутявина, С.Ю. Захарова, Е.Г. Дерябина // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. – Москва, 2015 (24-27 февраля 2015 г.). – С. 278.
8. Кутявина Т.А. Современные особенности течения раннего неонатального периода у детей, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1-го типа / Т.А.Кутявина, С.Ю.Захарова, Е.Г.Дерябина // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 29-32.
9. E.Deryabina, S.Zaharova, T.Kutyavina. Insulin pumps, multiple daily insulin injections and perinatal outcomes in pregnant women with type 1 diabetes. /Abstracts from ATTD 2015 8th Paris, France—February 18–21, 2015// **Diabetes Technology & Therapeutics.** February 2015, 17 (S1): A-55/ doi:10.1089/dia.2015.1525.
10. Кутявина Т.А. Влияние разных режимов инсулинотерапии на перинатальные исходы у женщин с сахарным диабетом I типа / Кутявина Т.А., Захарова С.Ю., Дерябина Е.Г. // Межд. конгресс «Репродуктивный потенциал семьи – гарантия безопасности государства» (Екатеринбург, 16-17 октября 2015 года). : материалы – С. 46
11. Дерябина Е.Г. Риск Формирования диабетической фетопатии у детей от матерей с сахарным диабетом I типа в зависимости от способа введения

инсулина / Е.Г.Дерябина, С.Ю.Захарова, Т.А.Кутявина // Перинатальная медицина: союз науки и практики. II Малышевские чтения : сб.тез.науч.-пр.конф. - Екатеринбург, 2016. - с. 19-22.

12. Кутявина Т.А. Особенности липидного спектра крови у детей на первом году жизни, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа / Т.А.Кутявина, С.Ю.Захарова, Е.Г.Дерябина // Перинатальная медицина: союз науки и практики. II Малышевские чтения : сб.тез.науч.-пр.конф. - Екатеринбург, 2016. - с. 27-29.

13. Дерябина Е.Г. Сравнение перинатальных исходов у беременных с сахарным диабетом 1 типа на постоянной подкожной инфузии инсулина и режиме множественных инъекций инсулина при одинаковом уровне гликированного гемоглобина / Е.Г.Дерябина, С.Ю.Захарова, Т.А. Кутявина // Перинатальная медицина: новые технологии и междисциплинарные подходы : материалы VIII Конференции с междун. участием : сб.тез. конф. – Екатеринбург, 2016 (15-16 октября). – с.18-21. ISBN 978-5-89918-039-2.

14. Кутявина Т.А. Показатели липидного спектра крови детей на первом году жизни, родившихся у женщин с сахарным диабетом 1 типа / Кутявина Т.А., Захарова С.Ю., Дерябина Е.Г. // Перинатальная медицина: новые технологии и междисциплинарные подходы : материалы VIII Конференции с междун. участием : сб.тез. конф. – Екатеринбург, 2016 (15-16 октября). – с.37-39. ISBN 978-5-89918-039-2.

15. Дерябина Е.Г. Сравнение перинатальных исходов у беременных с сахарным диабетом 1 типа на постоянной подкожной инфузии инсулина и режиме множественных инъекций инсулина при одинаковом уровне гликированного гемоглобина / Дерябина Е.Г., Захарова С.Ю. , Кутявина Т.А. //Сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием “Инновационные технологии в эндокринологии”, 1-4 марта 2017. – М.: ООО «УП ПРИНТ»; 2017. – С.131.

16. Дерябина Е. Г. Способ введения инсулина и перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом 1 типа / Дерябина Е. Г., Захарова С. Ю., Кутявина Т. А. // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** -2017 (80) - №12. С. 22-25с.

Кутявина Татьяна Анатольевна

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

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета ФГБОУ
ВО «УГМУ» Минздрава России 03.04.2018 г.

Подписано в печать . Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.
Отпечатано в ООО «Полиграфическое бюро» 622089 Екатеринбург, ул. Машинная,
42а, оф.305