

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

Список сокращений.....	4
<b>Глава 1. Современные представления о формировании диабетической фетопатии .....</b>	<b>5</b>
<b>Глава 2. Диагностика макросомии .....</b>	<b>30</b>
<b>Глава 3. Оценка фенотипических признаков диабетической фетопатии .....</b>	<b>51</b>
<b>Глава 4. Оценка висцеральных признаков фетопатии .....</b>	<b>70</b>
<b>Глава 5. Состояние парафетальных структур при диабетической фетопатии .....</b>	<b>103</b>
<b>Глава 6. Оценка гемодинамики при диабетической фетопатии. . .</b>	<b>110</b>
<b>Глава 7. Оценка зрелости плода.....</b>	<b>133</b>
<b>Глава 8. Алгоритм ультразвуковой диагностики диабетической фетопатии .....</b>	<b>143</b>
Приложение.....	150

# Глава 1

## Современные представления о формировании диабетической фетопатии

В настоящее время считается, что диабетическая фетопатия (ДФ) является комплексом анатомических и функциональных нарушений как у плодов, так и у новорожденных при наличии сахарного диабета (СД) у матери. Они связаны с эндокринными и метаболическими нарушениями у беременной и являются следствием нарушения эндокринной и других функций плацентарного комплекса. Риск формирования ДФ имеется при любых формах СД во время беременности, включая гестационный СД (ГСД), СД 2-го типа и СД 1-го типа [1, 2].

В середине 1980-х гг. [3] ДФ у беременных с СД без лечения выявлялась в 98% наблюдений. Частота тяжелой формы составляла 8,4% [4, 5]. По данным Ахметовой Е.С. и соавт., Гафаровой Е.А. [6, 7], частота фетопатии при ГСД составляет от 19,2% [8] до 38,3% новорожденных [9, 7, 10]. У беременных с дебютом ГСД в I триместре ДФ выявляется у 100% [11].

На сегодняшний день нет единой концепции развития ДФ [3]. Считается, что факторами риска развития ДФ являются [12]:

- некомпенсированный СД (тощаковая гипергликемия  $>7,5$  ммоль/л, впервые диагностированная до 27 нед гестации [13, 14]);
- избыточная прибавка массы тела за беременность;
- запоздалая постановка диагноза ГСД и отсроченное начало лечения более чем на 5 нед (после появления гипергликемии);
- избыточный вес до беременности [15, 16];
- гиперандрогения [17, 18, 19].

В такой ситуации ДФ развивается у 32,4% новорожденных. Тяжелая ДФ развивается при:

- систематической гипергликемии более 75 перцентили (П) суточного почасового норматива;
- начале лечения ГСД у беременных высокого риска позже 26 нед;
- концентрации плацентарного лактогена крови, превышающей 75П [1].

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) *не является* значимым предиктором развития ДФ [8, 16].

Согласно Российскому консенсусу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [20] к ультразвуковым (УЗ) признакам ДФ относятся:

- макросомия плода (масса плода более 90П);
- гепатомегалия, спленомегалия;
- кардиомегалия и кардиомиопатия (КМП);
- двухконтурность головки плода;
- утолщение, вследствие отека, подкожного жирового слоя;
- увеличение шейной складки;
- впервые выявленное или нарастающее многоводие (при установленном диагнозе ГСД при исключении других его причин).

В исследовании Малышкиной А.И. и соавт. [21] УЗ-признаки ДФ наблюдались у 42,1% пациенток, из них: макросомия — у 52,5%, двухконтурность головки плода — у 42,5%, отек и утолщение подкожного жирового слоя — у 42,5%, гепатомегалия — у 25%, спленомегалия — у 5%.

В нашем исследовании частота ДФ у плодов от матерей с СД составила 58,5%. Частота макросомии составила 44,1%, гепатомегалии — 42,4%, спленомегалии — 22,6%, утолщения подкожной клетчатки шеи — 97,0%, живота — 93,7%. Частота многоводия составила 24,2%.

УЗ-критерии и педиатрические критерии ДФ несколько отличаются. Однако при своевременной пренатальной диагностике ДФ имеется их высокая преимущество. По данным Троицкой М.В. и других авторов [22, 23, 24], наиболее типичными признаками ДФ, определяемыми у новорожденных, являются: макросомия, утолщение подкожного жирового слоя в области грудной клетки и живота, общая пастозность, лунообразное лицо, гепатомегалия, короткая шея, распространенный гипертрихоз, спленомегалия, гипертрофическая диабетическая КМП, короткие конечности, гиперемия кожных покровов, одутловатость лица. По их мнению, степень тяжести перинатального поражения центральной нервной системы зависит от типа СД, тяжести, длительности течения и степени его компенсации.

Тяжелые проявления ДФ имеются у 61,2% новорожденных. У детей с ДФ, не имеющих врожденных пороков развития, к 2–3 мес происходит полный регресс ее признаков [25]. В нашем исследовании средняя и тяжелая степень ДФ выявлена у 16% новорожденных.

Неонатологи предлагают оценивать тяжесть ДФ новорожденного по балльной шкале, разработанной И.И. Евсиковой и Н.Г. Кошелевой (1992). При слабо и умеренно выраженной ДФ оценка не превышает 10 баллов, при тяжелой форме — выше 10 баллов [26]. В акушерстве для антенатальной оценки ДФ подобной шкалы нет.

## ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ

Пусковым моментом формирования ДФ и эмбриопатии становится гипергликемия матери [27], которая является результатом абсолютной или относительной недостаточности инсулина (СД 1-го типа); сахарного диабета взрослого типа у молодых (MODY-диабет); исходной инсулинорезистентности (СД 2-го типа) или возникшей во время беременности (ГСД).

**Сахарный диабет 1-го типа** — это полигенное многофакторное заболевание, в основе которого лежит иммуноопосредованная или идиопатическая деструкция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности [97]. Сахарный диабет 1-го типа часто называют инсулинозависимый диабет или ювенильный диабет. Он может также возникнуть вследствие оперативных вмешательств на поджелудочной железе. В отличие от сахарного диабета 2-го типа, характеризуется абсолютной (а не относительной) недостаточностью инсулина, вызванной деструкцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. СД 1-го типа может развиваться в любом возрасте, но наиболее часто заболевают лица молодого возраста (дети, подростки, взрослые люди моложе 30 лет), может быть врожденным. СД 1-го типа составляет 5–10% всех случаев диабета [29]. Точные причины возникновения СД 1-го типа неизвестны.

**Сахарный диабет 2-го типа** (инсулиннезависимый диабет) — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [97]. Этот метаболический синдром, характеризующийся хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения взаимодействия инсулина с клетками тканей. По данным Всемирной организации здравоохранения (1999), СД 2-го типа — это метаболическое заболевание, развивающееся вследствие нарушения секреции инсулина или сниженной чувствительности тканей к действию инсулина (инсулинорезистентности) [30]. СД 2-го типа до момента возникновения гипергликемии манифестирует проявлениями инсулинорезистентности.  $\beta$ -клетки поджелудочной железы обеспечивают поддержание физиологического уровня глюкозы, увеличивая секрецию инсулина, что вызывает развитие относительной гиперинсулинемии. Последующее истощение  $\beta$ -клеток ведет к снижению концентрации инсулина, недостаточной для преодоления резистентности, уровень глюкозы в плазме крови повышается — развивается гипергликемия. В 2016 г. Stanley S. Schwartz и соавт. дополнили патогенез еще тремя звеньями развития гипергликемии: системное воспаление, патологическое изменение микрофлоры кишечника и нарушение выработки амилина. Этот гормон наряду с инсулином вырабатывается  $\beta$ -клетками поджелудочной железы человека в ответ на поступление углеводов в организм. Инсулин контролирует количество глюкозы, поступающее в мышцы и ткани организма из крови. При не-

хватке инсулина слишком много глюкозы остается в крови. Амилин, наряду с инсулином, управляет уровнем глюкозы в крови. Он предохраняет организм от поступления в кровь чрезмерного количества глюкозы путем регуляции количества и скорости поступления глюкозы в кровь после еды. Он уменьшает аппетит, создавая чувство насыщения. Амилин тормозит выработку глюкагона во время еды и сглаживает пиковое повышение содержания глюкозы в крови после еды.

Распространенность СД 2-го типа достигает 85–90% всех случаев СД у взрослого населения, наиболее часто манифестирует среди лиц старше 40 лет и, как правило, сопровождается ожирением.

**Сахарный диабет взрослого типа у молодых** (диабет типа Mason), более известный как **MODY-диабет** (от англ. maturity onset diabetes of the young), — термин, описывающий несколько схожих по протеканию форм диабета с аутосомно-доминантным типом наследования, связанных с генетическими дефектами функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Точная цифра распространенности MODY-диабета неизвестна, но ориентировочно это до 2–5% всех пациентов с СД [31].

С углублением знаний определение MODY-диабета сузилось, и в новой этиологически-обоснованной классификации MODY относят к типам диабета «связанным с генетическим дефектом функционирования  $\beta$ -клеток», с разбивкой на подтипы в соответствии с конкретным пораженным геном (MODY1–MODY14) [28]. Наиболее частые подтипы: MODY2 и MODY3.

**MODY2** — следствие гетерозиготной мутации гена, кодирующего глюкокиназу. **Глюкокиназа** — это IV изотип фермента гексокиназы, в основном присутствующий в гепатоцитах, а также в клетках поджелудочной железы. Катализирует фосфорилирование шестиатомных сахаров (гексоз), в частности D-глюкозы, D-маннозы, D-фруктозы, D-глюкозамина, сорбитола и образование гексозо-6-фосфата. Таким образом, глюкокиназа призвана быстро перевести лишнюю глюкозу крови, возникшую после приема пищи, в гликоген. Инсулин индуцирует синтез глюкокиназы в гепатоцитах.

**MODY3.** Возникновение данного сахарного диабета связано с нарушениями в гене HNF1 $\alpha$ , кодирующем **гепатоцитарный ядерный фактор-1 $\alpha$** . Этот регуляторный белок встречается только в гепатоцитах и контролирует транскрипцию генов  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей фибриногена и  $\alpha$ 1-антитрипсина (фибриноген, альбумин,  $\alpha$ 1-антитрипсин,  $\alpha$ -фетопротеин и белок оболочки вируса гепатита).

**Гестационный сахарный диабет** — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной на фоне беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД, и может полностью исчезнуть или значительно ослабнуть после родов [30]. Патогенез ГСД схож с патогенезом СД 2-го типа. Распространенность ГСД в мире колеблется от 4 до 25% [50].

Как сказано выше, в основе развития СД 2-го типа и ГСД лежит инсулинорезистентность. **Инсулинорезистентность** представляет собой нарушение метаболического ответа на эндогенный или экзогенный инсулин. Данное понятие применимо ко всем физиологическим эффектам инсулина: его влиянию на белковый, жировой обмен, состояние эндотелия сосудов. Клинический синдром инсулинорезистентности (синдром X) — это сочетание резистентности к инсулин-зависимому захвату глюкозы, ожирения, дислипидемии, нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета 2-го типа.

На молекулярном уровне инсулинорезистентность представляет собой сбой инсулиновой сигнализации, приводящий к неадекватной транслокации в плазматической мембране транспортера глюкозы (GLUT) 4 типа — основного транспортера, который отвечает за доставку глюкозы в клетку для использования в качестве энергии (рис. 1.1). Скорость инсулиностимулированного поглощения глюкозы при ГСД снижается на 54% по сравнению с нормальной беременностью [32], тогда как количество рецепторов инсулина обычно не меняется. Нарушение фосфорилирования субстрата рецептора инсулина 1 типа снижает сигнализацию инсулина [33]. Многие из этих молекулярных изменений сохраняются и после беременности [34].

Прогрессирование инсулинорезистентности ведет вначале к дисфункции, а затем к истощению  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. К формам  $\beta$ -клеточной дисфункции относятся: изменение I фазы секреции инсулина, длительная повышенная секреция инсулина во II фазе, снижение инсулиногенного индекса и повышение синтеза глюкозы в печени. Эти факторы изменяют кинетику дефектной секреции инсулина. Измененная его секреция обычно сохраняется после родов [35]. Кроме этого, существует клеточное сопротивление способности инсулина стимулировать утилизацию глюкозы и подавлять производство как глюкозы, так и жирных кислот. Это связано с нарушением функции тирозинкиназ, к которым относятся инсулиновые рецепторы.

Как описано выше, одним из факторов риска развития ДФ является ожирение. Важнейшими регуляторами нейрогормонального метаболического контроля являются адипокины — клеточные сигнальные белки, секретируемые преимущественно жировой тканью. К ним относятся лептин и адипонектин. Лептин — это гормон насыщения, вырабатываемый преимущественно адипоцитами в ответ на адекватные запасы глюкозы. Он главным образом действует на нейроны в дугообразном ядре гипоталамуса, чтобы уменьшить аппетит и увеличить расход энергии. Люди с ожирением имеют метаболическую устойчивость к лептину, а концентрация лептина в плазме крови обычно пропорциональна степени ожирения [37]. Лептинорезистентность может возникать либо как дефект транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, либо через внутриклеточные механизмы, сходные с инсулинорезистентностью [38]. Как и инсулинорезистентность, резистентность к лептину возникает при нормальной беременности, предположительно для того, что-