

## ПОСТНАТАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Пивченко Т.П., Горячко А.Н., Уварова Е.В.

*Учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Снижение роста в популяции заболеваемости сахарным диабетом 1 типа является одной из главных задач современного здравоохранения.

В ходе настоящего исследования обследованы 150 новорожденных (50 младенцев от матерей с сахарным диабетом (СД) 1 типа, 50 – от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД), 50 – здоровых новорожденных. Установлено, что для периода ранней адаптации у новорожденных от матерей с СД 1 типа и ГСД присутствуют изменения со стороны дыхательной и нервной системы. Также повышенная концентрация материнских аутоантител к островковым клеткам в сыворотке крови новорожденных первой исследуемой группы увеличивает риски развития СД 1 типа для данной категории детей.

**Ключевые слова:** новорожденный, сахарный диабет, период адаптации.

**Введение.** Сохранение здоровья детского населения является приоритетным направлением современного здравоохранения. Поиски мер профилактики угрожающих состояний, развивающихся во время беременности и влияющих на формирование плода, их нивелирование позволяет улучшить качество жизни будущей популяции.

Как известно, закладка основных систем происходит на ранних этапах эмбриогенеза. Состояние здоровья матери во время беременности, неполная компенсация или декомпенсация хронической патологии имеет негативное влияние на правильный органогенез плода. Особенно чувствительной к действию повреждающих факторов является центральная нервная система (ЦНС). Действие тератогенного фактора в момент нейруляции – одна из основных причин утраты беременности [1, 2, 3].

Наиболее неблагоприятными формами нарушения углеводного обмена во время беременности является наличие прегравидарного сахарного диабета 1 типа и гестационного сахарного диабета [1, 4].

В основе патогенеза СД 1 типа лежит недостаточность инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы, которая носит аутоиммунный характер. В доклинической стадии СД 1 типа происходит дисфункция иммунной системы, влекущая нарушение функции Т-супрессоров. В результате на данном этапе в сыворотке крови можно обнаружить высокий титр антител к различным частям инсулярного аппарата (глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, инсулину и т.д.). В результате аутоиммунной агрессии происходит снижение пула  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к манифестации заболевания тяжелыми эпизодами гипогликемии с развитием кетоацидотической комы [4, 5].

Физиологическое течение беременности протекает на фоне повышенной продукции плацентой контринсулярных гормонов (эстрогены, плацентарный лактоген, кортизол), в результате чего повышается толерантность к глюкозе в организме матери. Данное состояние часто сопровождается гипергликемией беременной. Наличие неблагоприятных факторов анамнеза, таких как ожирение или генетическая предрасположенность к СД ведет к тому, что продукция инсулина поджелудочной железой беременной может быть недостаточной для преодоления инсулинрезистентности и в конечном итоге происходит развитие ГСД [2, 3, 6].

Для СД 1 типа часто характерны микрососудистые осложнения, в результате чего формируется фетоплацентарная недостаточность с последующей гипоксией плода. Перинатальное развитие нервной системы в условиях кислородного голодания приводит к различным неблагоприятным последствиям в катамнезе. Некоторые из них проявляются дезадаптацией центральной нервной системы сразу после рождения, более тяжелая нейропатия развивается к 1 году жизни и позже [7, 8, 9, 10].

**Цель исследования:** установить закономерности адаптации в неонатальном периоде доношенных новорожденных от матерей с сахарным диабетом 1 типа и гестационным сахарным диабетом.

**Материалы и методы.** В исследование включены 150 доношенных новорожденных. Все младенцы разделены на три группы: 50 доношенных новорожденных от матерей с СД 1 типа (первая исследуемая группа), 50 доношенных новорожденных от матерей с ГСД (вторая исследуемая группа) и 50 здоровых доношенных новорожденных (группа контроля). Младенцы находились на лечении и выхаживании в педиатрическом отделении и в отделении для новорожденных детей государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в период с 2022 по 2024 гг.

Срок гестации новорожденных первой исследуемой группы составил 37,5 (37,0; 40,0) недель, масса тела при рождении 3670,0 (2900,0; 4800,0) г, длина тела 52,0 (47,0; 58,0) см, окружность головы 36,0 (31,0; 38,0) см, окружность груди 34,0 (29,0; 38,0) см.

Для младенцев второй исследуемой группы срок гестации составил 38,5 (37,0; 41,0) недель, масса тела при рождении 3410,0 (2080,0; 4650,0) г, длина тела 52,0 (47,0; 58,0) см, окружность головы 35,0 (31,0; 37,0) см, окружность груди 33,0 (31,0; 36,0) см.

Новорожденные из группы контроля рождены в сроке 39,0 (37,5; 41,0) недель и имели следующую антропометрическую характеристику: масса тела при рождении 3360,0 (2600,0; 4100,0) г, длина тела 53,0 (48,0; 58,0) см, окружность головы 35,0 (31,0; 39,0) см, окружность груди 34,0 (30,0; 37,0) см.

Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие законных представителей для участия в исследовании были утверждены на заседании комиссии по медицинской этике ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Исследование проводилось в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор №М22-001 от 04.05.2022 г).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее и его среднеквадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ), критерий Стьюдента ( $t$ ), при отличном от нормального – медиану ( $Me$ ) и интерквартильный размах (25–75 %). Для определения различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), уточняющий критерий Йетса ( $\chi^2_{Y}$ ) или точный критерий Фишера ( $F$ ), при множественности сравнений уточняющий критерий – критерий Фишера двусторонний ( $F_{дв}$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Нарушение фетоплацентарной системы часто приводит к длительным эпизодам гипоксии плода. Установлено, что после рождения асфиксия умеренной степени регистрировалась среди 5/50 (10,0 %) новорожденных первой исследуемой группы, 3/50 (6,0 %) новорожденных второй исследуемой группы и не регистрировалась среди группы контроля 0/50 (0,0 %).

Известно, что нарушения развивающиеся в организме матери, страдающей СД 1 типа либо ГСД замедляют органогенез и приводят к морфофункциональной незрелости новорожденного. Уровень заболеваемости среди младенцев от матерей с прегравидарным и гестационным диабетом значительно выше по сравнению с новорожденными от женщин без нарушений углеводного обмена.

При исследовании объективного статуса новорожденных ранний неонатальный период младенцев от матерей с СД 1 типа и ГСД характеризовался дезадаптацией дыхательной системы, которая выражалась синдромом дыхательных расстройств (у 18/50 (36,0 %) новорожденных первой исследуемой группы, у 7/50 (14,0 %) второй исследуемой группы и не регистрировалась в группе контроля 0/50 (0,0 %)). Врожденная пневмония наблюдалась у 14/50 (28,0 %) детей первой исследуемой группы, у 4/50 (8,0 %) – второй исследуемой группы, не регистрировалась у здоровых детей 0/50 (0,0 %). Для новорожденных первой исследуемой группы нарушения со стороны дыхательной системы встречались достоверно чаще, чем у младенцев второй исследуемой группы ( $\chi^2_{Y} = 5,33$ ,  $p = 0,021$ ) и группы контроля ( $F_{дв} = 0,22$ ,  $p < 0,001$ ).

Повреждение ЦНС в раннем неонатальном периоде выразилось развитием гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у 11/50 (22,0 %) младенцев от матерей с СД 1 типа, у 7/50 (14,0 %) – от матерей с ГСД. ГЭИ не регистрировалась у здоровых новорожденных 0/50 (0,0 %). Клинически данное состояние сопровождалось синдромом угнетения ЦНС в 9/50 (18,0 %) случаях у детей первой исследуемой группы, 5/50 (10,0 %) – второй исследуемой группы. Синдром возбуждения ЦНС диагностировался значительно реже у 2/50 (4,0 %) в первой и у 2/50 (4,0 %) во второй исследуемой группе. В группе новорожденных от матерей с СД 1 типа ГИЭ проявлялась достоверно чаще в сравнении с младенцами от матерей без нарушения углеводного обмена ( $F_{дв} = 0,12$ ,  $p < 0,001$ ), с ведущим клиническим синдромом угнетения ЦНС ( $F_{дв} = 0,10$ ,  $p = 0,003$ ).

Исследование структуры головного мозга методом нейросонографии позволяет визуализировать нарушения, развившиеся в результате ante- и интранатальной гипоксии плода (таблица 1).

Таблица 1 – Структурные изменения головного мозга, выявленные при нейросонографии, среди новорожденных от матерей с СД 1 типа и ГСД в раннем неонатальном периоде, абс. (%)

| Фактор                                     | СД 1 тип,<br>n=50 | ГСД,<br>n=50 | Группа<br>контроля,<br>n=50 | Статистическая<br>значимость различий                                                                                              |
|--------------------------------------------|-------------------|--------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                          | 2                 | 3            | 4                           | 5                                                                                                                                  |
| Перивентрикулярное кровоизлияние 1 степени | 4 (8,0)           | 8 (16,0)     | 0 (0,0)                     | $F_{ДВ2-3}=0,15, p=0,360$ ;<br>$F_{ДВ2-4}=0,04, p=0,118$ ;<br><b><math>F_{ДВ3-4}=0,09, p=0,005</math></b>                          |
| Перивентрикулярный отек                    | 6 (12,0)          | 2 (4,0)      | 1 (2,0)                     | $F_{ДВ2-3}=0,02, p=0,270$ ;<br>$F_{ДВ2-4}=0,04, p=0,111$ ;<br>$F_{ДВ3-4}=0,003, p=1,000$                                           |
| Незрелость вещества головного мозга        | 10 (20,0)         | 15 (30,0)    | 2 (4,0)                     | $\chi^2_{И2-3}=0,85, p=0,356$ ;<br><b><math>F_{ДВ2-4}=0,06, p=0,030</math></b> ;<br><b><math>F_{ДВ3-4}=0,12, p&lt;0,001</math></b> |
| Кисты сосудистого сплетения                | 2 (4,0)           | 4 (8,0)      | 0 (0,0)                     | $F_{ДВ2-3}=0,01, p=0,678$ ;<br>$F_{ДВ2-4}=0,02, p=0,495$ ;<br>$F_{ДВ3-4}=0,04, p=0,118$                                            |

Полученный результат дает представление о длительном действии гипоксического фактора и позволяет отнести новорожденных от матерей с СД 1 типа и ГСД в группу высокого риска развития неврологического дефицита в анамнезе.

Известно, что СД 1 типа является аутоиммунным заболеванием в результате чего в сыворотке крови беременных с СД 1 типа повышена концентрация IgG к компонентам островкового аппарата поджелудочной железы. При исследовании уровня аутоиммунных антител к клеточным структурам поджелудочной железы достоверно чаще отмечался повышенный титр к глутаматдекарбоксилазе (GAD65) в сыворотке крови новорожденных от матерей с СД 1 типа (7/50 (14,0 %)) по сравнению с новорожденными от матерей с ГСД (0/50 (0,0 %)) ( $F_{ДВ}=0,08, p=0,013$ ) и здоровыми младенцами (0/50 (0,0 %)) ( $F_{ДВ}=0,08, p=0,013$ ). GAD65 изолированно присутствует в нейронах и  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Характерно его повышение в сыворотке крови при развитии инсулинзависимого СД. Зарегистрированный уровень IgG к GAD65 у новорожденных возник в результате трансплацентарного переноса. Повышенный уровень антител к GAD65 сохранялся на протяжении неонатального периода у 8/50 (16,0 %) новорожденных первой исследуемой группы, что достоверно выше, чем во второй (1/50 (2,0 %)) ( $F_{ДВ}=0,06, p=0,031$ ) и группе контроля (0/50 (0,0 %)) ( $F_{ДВ}=0,09, p=0,006$ ).

Циркулирующие IgG к GAD65 оказывают цитолитическое действие на инсулинпродуцирующие клетки и нервные структуры поджелудочной железы новорожденных от матерей с СД 1 типа. Данный процесс повышает риск аутоиммунной реакции на островковые клетки среди новорожденных данной группы после 28 дня жизни.

**Вывод.** У младенцев от матерей с СД 1 типа и ГСД ранний неонатальный период часто сопровождается нарушением адаптации ЦНС в результате длительного действия ante- и интранатальной гипоксии. Данные обстоятельства имеют как клинические проявления (гипоксически-ишемическая энцефалопатия), так и

структурные изменения в головном мозге новорожденных. Также на протяжении неонатального периода у детей от родильниц с СД 1 типа регистрируется высокий титр IgG к структурным компонентам нервной и островковой части поджелудочной железы (GAD65), что в анамнезе повышает риски развития инсулинзависимого СД среди данной категории младенцев.

Полученные данные могут быть использованы в комплексе медицинских услуг, направленных на предотвращение развития СД 1 типа в детской популяции.

#### **Литература**

1. Гаджиева, П.Х. Сахарный диабет во время беременности: осложнения для плода и новорожденного / П.Х. Гаджиева, Л.В. Дикарева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 73. – №1. – С. 81–90. – doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD394645>.
2. Мищенко, О.И. Диабетическая фетопатия – патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы / О.И. Мищенко, П.М. Крюков, К.Б. Мозес [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. – Т. 1. – №80. – С. 4–9. – doi: [10.24411/2686-7338-2020-10002](https://doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10002).
3. Богатырева, Л.Н. Диабетическая эмбриопатия новорожденных: определение, этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение, профилактика / Л.Н. Богатырева, М.Х. Албакова, Х.А. Албакова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – №3. – С. 149–151.
4. Beunen, K. Type 1 diabetes-related autoimmune antibodies in women with gestational diabetes mellitus and the long-term risk for glucose intolerance / K. Beunen, L. Vercauter, P. Van Crombrugge // Front Endocrinol. – 2022. – Vol. 24. – №13. – P. 73–82. – doi: [10.3389/fendo.2022.973820](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.973820).
5. Knorr, S. GAD65 autoantibodies and glucose tolerance in offspring born to women with and without type 1 diabetes (The EPICOM study) / S. Knorr, M. C. Lydolph, B. Bytoft // Endocrinol Diabetes Metab. – 2022. – Vol. 5. – №1. – P. 3–10. – doi: [10.1002/edm2.310](https://doi.org/10.1002/edm2.310).
6. Корнева, К.Г. Прогностические иммунологические маркеры риска развития сахарного диабета 1 типа / К.Г. Корнева, Л.Г. Стронгин, В.Е. Загайнов // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – №2. – С. 167–174. – <https://doi.org/10.14341/DM12308>.
7. Triolo, T.M. Identical and Nonidentical Twins: Risk and Factors Involved in Development of Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes / T.M. Triolo, A. Fouts, L. Pyle [et al.] // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42. – №2. – P. 192–199. – <https://doi.org/10.2337/dc18-0288>.
8. Krischer, J.P. Predicting Islet Cell Autoimmunity and Type 1 Diabetes: An 8-Year TEDDY Study Progress Report / J.P. Krischer, X. Liu, K. Vehik [et al.] // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42. – №6. – P. 1051–1060. – <https://doi.org/10.2337/dc18-2282>.
9. Jacobsen, L.M. Predicting progression to type 1 diabetes from ages 3 to 6 in islet autoantibody positive TEDDY children / L.M. Jacobsen, H.E. Larsson, R.N. Tamura [et al.] // Pediatr Diabetes. – 2019. – Vol. 20. – №3. – P. 263–270. – <https://doi.org/10.1111/pedi.12812>.
10. Almeida, F. Prevalence of Autoantibodies in Type 1 Diabetes Mellitus and the Clinical Utility of Diabetes Antibody Testing in the Indian Population: A Retrospective Study of 3 Years / F. Almeida, A. Christy, R. Jatale [et al.] // Indian Journal Med. Biochem. – 2023. – Vol. 27. – №3. – P. 45–49.

### **POSTNATAL ADAPTATION OF FULL-TERM NEWBORNS FROM MOTHERS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS**

**Pivtchenko T.P., Harachka A.M., Uvarova E.V.**

*Belarusian State Medical University,  
Minsk, Republic of Belarus*

Reducing the increase in the incidence of type 1 diabetes mellitus in the population is one of the main objectives of modern public health care.

In the present study, 150 newborns were examined (50 infants from mothers with type 1 DM, 50 from mothers with GDM, and 50 healthy newborns). It was found that for the period of early adaptation in newborns from mothers with type 1 DM and GDM there are changes in the respiratory and nervous system. Also, the increased concentration of maternal

autoantibodies to islet cells in the blood serum of newborns of the first study group increases the risk of type 1 DM development in this category of children.

**Keywords:** newborn, diabetes mellitus, adaptation period.

*Поступила 30.09.2024*