**МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ ФЕТОПАТІЇ**

**Благодир Ангеліка Костянтинівна**

Харківський національний медичний університет

**Науковий керівник: М. О. Кузнецова**

асистент кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д. О. Альперна

Харківський національний медичний університет

*Україна*

**Вступ.** З кожним роком захворюваність на цукровий діабет зростає. Згідно з прогнозом Міжнародної федерації діабету захворюваність серед жінок за період з 2017 по 2045 рік зросте з 204 мільйонів до 308 мільйонів випадків [1]. Діабетична фетопатія (ДФ) – захворювання неонатального періоду, що розвивається у новонароджених, матері яких страждають на цукровий діабет (ЦД) або гестаційний діабет, та характеризується багатосистемним ураженням, метаболічними та ендокринними дисфункціями. ДФ є серйозною медичною та соціальною проблемою [2]. Найближчі наслідки у дітей народжених з ДФ потребують особливої тактики неонатологів для надання допомоги, а віддаленні наслідки ставлять перед ендокринологами та педіатрами складні задачі по збереженню здоров’я таким дітям. Також, зростає частота гестаційного цукрового діабету (ГЦД), який складає 85,1% усіх випадків гіперглікемії під час вагітності [3]. Цукровий діабет та ГЦД є провідними факторами ризику перинатальної та неонатальної захворюваності та смертності. Всесвітня організація охорони здоров’я наголошує, що навіть невелика гіперглікемія у вагітної пов’язана з виникненням ДФ.

**Мета.** Висвітлити питання, що стосуються патогенезу діабетичної фетопатії та прогнозування пери- та неонатальних ризиків для дитини.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз різноманітних літературних джерел. Було використано зарубіжну наукову літературу та наукові статті.

**Результати та їх обговорення.** Дослідження останніх років пов’язують патогенез ДФ з особливостями регуляції глюкози під час вагітності. Створення сприятливих умов для зростання плода є фізіологічним сенсом усіх змін в організмі вагітної. З ранніх термінів вагітності у жінки стрімко зростає продукція гормонів плаценти – естрогенів, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну людини, кортизолу, плацентарного лактогену, що формують у вагітної інсулінорезистентний стан, у результаті відбувається зростання екскреції інсуліну [4]. У жінок, що страждають на ЦД знижується потреба в інсуліні під час вагітності. Гіперінсулінемія у вагітної призводить до депонування глікогену, зниженню печінкової продукції глюкози, підвищенню рівня кетонових тіл та триацилгліцеролів з накопиченням жирних кислот. Така реакція організму стимулює накопичення енергетичних запасів, які необхідні для забезпечення потреб плода [5]. Плід отримує поживні речовини від матері трансплацентарно, основним джерелом енергії є глюкоза, проте інсулін через плаценту не проникає [6]. Трансплацентарно глюкоза переноситься за градієнтом концентрації, шляхом полегшеної дифузії, у той час як амінокислоти транспортуються з витратами енергії [7]. Тому зі зростанням плода витрачається більша частина глікогену та активізується процес ліполізу, який супроводжується підвищенням рівня вільних жирних кислот, триацилгліцеролів та кетонових тіл у крові [8].

Реакція плода на гіпер- або гіпоглікемію залежить від терміну вагітності. Гіперглікемія стимулює у плода синтез інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF1) та інсуліноподібного фактора росту протеїна 3 (IGFBP-3) [9]. Вважається, що до 20 тижня гестації плід не відповідає на гіперглікемію, однак після досягнення цього терміну вагітності у нього відбувається гіперплазія клітин підшлункової залози та компенсаторне підвищення рівня інсуліну [10]. У плода, внаслідок постійної гіперінсулінемії, посилюється синтез білка та ліпогенез, які разом з IGF1 та IGFBP-3 сприяють розвитку макросомії.

Гіпоглікемія вагітної стимулює вироблення у плода глюкагона та глюкокортикоїдів, тому у дитини розвивається гіперкортицизм [11]. Ризик формування ДФ при ЦД та ГЦД неоднаковий, частіше реалізується при ЦД 1 типу [12].

Макросомія – провідний синдром ДФ, критерієм оцінки якого є народження доношеної дитини з масою тіла більше 4000 г [13]. Цей синдром зустрічається у 15-45% дітей, народжених матерями з ЦД, що втричі частіше, ніж у дітей, народжених жінками з нормальними показниками цукру під час вагітності [14]. Систематична гіперглікемія матері вважається прогностично найбільш несприятливим фактором розвитку цього ускладнення. Доведено, що у другому та третьому триместрах гіперглікемія матері, що з’являється після прийому їжі, напряму пов’язана з розвитком макросомії – при значеннях гіперглікемії до 120 мг/дл макросомія розвивається приблизно у 20% плодів, у той час при значеннях 160 мг/дл частота цього ускладнення досягає 35% [15].

Для плода з макросомією характерне підвищене відкладення жиру в області грудної клітини і живота та відстуність зростання кісток скелету [16]. Формується збільшений міжакроміальний розмір, що призводить до високого ризику виникнення небезпечних ускладнень під час пологів таких, як дистоція плечиків, параліч Ерба, травма плечового сплетення [17]. Також макросомія пов’язана з ростом захворюваності новонароджених, які в 5 разів частіше страждають на важку гіпоглікемію та в 2 рази частіше на жовтуху новонароджених [18]. Для ДФ характерні унікальні фенотипічні ознаки, новонароджені мають характерний кушингоїдний вигляд: місяцеподібне обличчя, коротку шию, гіпертрихоз, відкладення жиру на тулубі та грудній клітці з кінцівками, які на їх фоні виглядають короткими та тонкими та маленькою головою, яскраво-червоні шкірні покриви з периферичним набряком кистей та стоп [19]. При ДФ досить часто зустрічається тромбогеморагічний синдром, що зумовлений поліцитемією. Патогенез поліцитемії пов’язаний з хронічною фетальною гіперглікемією та гіперінсулінемією, у зв’язку з чим посилюється основний обмін та підвищується споживання кисню тканинами, настає гіпоксичний стан. У організмі плода компенсаторно збільшується вироблення еритропоетину та зростає швидкість еритропоезу, що призводить до поліцитемії [20].

**Висновки.** Патогенез діабетичної фетопатії продовжує активно вивчатись. Ця проблема торкається декількох медичних спеціальностей. Ретельне вивчення проблеми діабетичної фетопатії та відкриття нових ланок патогенезу дасть змогу лікарям прогнозувати ризики для життя та здоров’я дітей, народжених матерями, які страждають на цукровий діабет та гестаційний цукровий діабет, та розробляти тактику надання допомоги дітям з ранніми та віддаленими ускладненнями захворювання.

Список використаних джерел

1. Chen Y, Quick WW, Yang W, Zhang Y, Baldwin A et al. (2009). Cost of gestational diabetes mellitus in the United States in 2007. Popul Health Manag. 12. 165-74. doi: 10.1089/pop.2009.12303.
2. Rozhkova OV, Remneva OV. (2018). Gestational diabetes mellitus: obstetric and perinatal outcomes (literature review). ENI Trans-Baikal Medical Bulletin.; 3: 127-142.
3. Eades CE, Cameron DM, Evans JMM (2017). Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract.; 129: 173-181. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.030.
4. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stöckl Y, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A et al. (2019). Gestationsdiabetes (GDM) (Update 2019). Wiener klinische Wochenschrift.; 131(Suppl 1): 91-102. doi: 10.1007/s00508-018-1419-8.
5. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stöckl Y, Weitgasser R, Lechleitner M. (2019). Clinical practice recommendations for dia- betes in pregnancy. Wien Klin Wochenschr.; 131(Suppl 1): 103-109. doi: 10.1007/s00508-019-1456-y.
6. Li HP, Chen X, Li MQ. (2013). Gestational diabetes induces chronic hypoxia stress and excessive inflammatory response in murine placenta. Int J Clin Exp Pathol.; 6(4): 650-659.
7. Meiramova A, Ainabekova B, Sadybekova G, Akhmetova Z., Imangazinova S., Omralina1 Y. (2018). Peculiarities of the course of gestation and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus. Acta Endocrinol (Buchar).; 14(2): 213-218. doi: 10.4183/aeb.2018.213.
8. Saad MI, Abdelkhalek TM, Saleh MM, Haiba MM, Tawfik SH, Kamel MA. (2016). Maternal diabetes impairs oxidative and inflam- matory response in murine placenta. Springer Plus.; 5: 532. doi: 10.1186/s40064-016-2180-y.
9. Al-Matubsi HY, Salim MD, El-Sharaky AS, Kamel MA, Oriquat GA, Helmy MH, et al. (2010). Activities of cyclooxygenases, and levels of prostaglandins E2 and F2alpha, in fetopathy associated with experimental diabetic gestation. Diabetes Metab.; 36(1): 43-50. doi: 10.1016/j.diabet.2009.06.009.
10. Garcia-Flores J, Cruceyra M, Cañamares M, Garicano A, Nieto O, Espada M, et al. (2016). Weight-related and analytical maternal factors in gestational diabetes to predict birth weight and cord markers of diabetic fetopathy. Gynecol Endocrinol.; 32(7): 548-552. doi: 10.3109/09513590.2016.1138461.
11. Tantbirojn P, Taweevisit M, Sritippayawan S, Uerpairojkit B. (2008). Diabetic fetopathy associated with bilateral adrenal hyperpla- sia and ambiguous genitalia: a case report. J Med Case Reports; 2: 251. doi: 10.1186/1752-1947-2-251.
12. Mitanchez D. (2010). Fetal and neonatal complications of gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal outcomes. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).; 39(8 Suppl 2): S189-99. doi: 10.1016/S0368-2315(10)70046-6.
13. Petruhin VA, Burumkulova FF. (2014). Gestation diabetes mellitus. V.F.Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.; 1(1): 48-51.
14. Wang H-Q, Lai H-L, Li Y, Liu Q-F, Hu S, Li L. (2016). The Relationship between Maternal Gestational Impaired Glucose Tolerance and Risk of Large-for-Gestational-Age Infant: A Meta-Analysis of 14 Studies. J Clin Res Pediatr Endocrinol.; 8(3): 264-269. doi: 10.4274/jcrpe.2583
15. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A, Lechleitner M, Weitgasser R. (2016). Gestational diabetes mellitus. Wien Klin Wochenschr.; 128 (Suppl 2): S103-112. doi: 10.1007/s00508-015-0941-1.
16. Stoyanov GS, Kobakova I, Stoev L, Popov H, Shishkov SR, Bratoeva K. (2019). Histological Changes in Severe Diabetic Fetopathy: An Autopsy Case Report. Cureus.; 11(3): e4199. doi: 10.7759/cureus.4199
17. Athukorala C, Crowther CA, Willson K. (2007). Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: risk factors for shoulder dystocia. J Obstet Gynaecol.; 47(1): 37-41.
18. Wei Y, Yang H. (2015). Variation of prevalence of macrosomia and cesarean section and its influencing factors. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.; 50(3): 170-176.
19. Valerio E, Riello L, Chirico M, Semenzato R, Cutrone M. (2015). Neonatal Hairy Ear Pinnae and Gestational Diabetes: Just a Coincidence? Pediatr Dermatol.; 32(6): e300-302. doi: 10.1111/pde.12677
20. Sarkar S, Rosenkrantz TS. (2008). Neonatal polycythemia and hyperviscosity. Semin Fetal Neonatal Med.; 13(4): 248-255. doi: 10.1016/j.siny.2008.02.003