

Т. М. Клименко, О. Ю. Карапетян

ВЕДЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ДІАБЕТИЧНОЮ ФЕТОПАТІЄЮ

*Навчальний посібник
для слухачів циклів післядипломного навчання,
лікарів-інтернів, лікарів-стажерів*

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

Т. М. Клименко, О. Ю. Карапетян

ВЕДЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ДІАБЕТИЧНОЮ ФЕТОПАТІЄЮ

***Навчальний посібник
для слухачів циклів післядипломного навчання,
лікарів-інтернів, лікарів-стажерів***

**Харків
ХНМУ
2025**

УДК 616-053.31-02:616.379-008.64-055.26

К49

Затверджено Вченою радою ХНМУ.

Протокол № 16 від 27.11.2025.

Рецензенти:

В. І. Похилько – д-р мед. наук, проф. (Полтавський державний медичний університет).

Н. С. Шевченко – д-р мед. наук, проф. (Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна).

Клименко Т. М., Карапетян О. Ю.

К49 Ведення новонароджених з діабетичною фетопатією : навч. посіб. для слухачів циклів післядипломного навчання, лікарів-інтернів, лікарів-стажерів. Харків : ХНМУ, 2025. 130 с.

Навчальний посібник присвячений сучасним стандартам ведення новонароджених з діабетичною фетопатією. У посібнику відображені питання метаболізму глюкози при нормальній вагітності та обтяженій діабетом, сучасні положення етіології, патогенезу, клінічних проявів, діагностики та лікування діабетичної фетопатії, а також міжнародних протоколів та настанов щодо ведення гіпоглікемії у новонароджених. Посібник містить питання первинного та заключного контролю знань, а також перелік рекомендованої літератури для поглибленого розгляду проблем діабетичної фетопатії. Навчальний посібник може бути використаний у практичній роботі лікарів-неонатологів, акушерів-гінекологів, педіатрів, лікарів педіатричних спеціальностей, лікарів загальної практики – сімейної медицини, а також лікарів-інтернів з педіатрії та слухачів циклів тематичного удосконалення, спеціалізації, стажування.

УДК 616-053.31-02:616.379-008.64-055.26

© Харківський національний
медичний університет, 2025
© Клименко Т. М.,
Карапетян О. Ю., 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ	7
СПИСОК ПИТАНЬ ДЛЯ ПЕРВИННОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ	9
ВСТУП	10
Розділ 1. МЕТАБОЛІЗМ ПЛОДА ПРИ НЕУСКЛАДНЕНІЙ ВАГІТНОСТІ	14
1.1. Поживні речовини для плода	14
1.2. Плацентарне засвоєння глюкози, метаболізм і передача плоду	15
1.2.1. Плацентарні транспортери глюкози	15
1.2.2. Гестаційні зміни в плацентарному транспорті глюкози	16
1.3. Кінетика засвоєння, метаболізму та транспорту глюкози плацентою	16
1.3.1. Фетальні переносники глюкози	17
1.3.2. Швидкість утилізації глюкози плодом	17
1.3.3. Кінетика утилізації глюкози плодом	18
1.3.4. Секреція інсуліну плода	19
1.4. Вплив інсуліну на метаболізм глюкози та амінокислот	20
1.4.1. Інсуліноподібні фактори росту IGF-1 та IGF-2	20
1.5. Вплив інших гормонів на метаболізм глюкози у плода	20
1.5.1. Вклад вуглецю глюкози плода в утворення глікогену	21
1.5.2. Глюкогенез плода	21
1.6. Ліпідне забезпечення та метаболізм плода	22
1.6.1. Поглинання, метаболізм і транспорт ліпідів плацентою	22
1.7. Поглинання ліпідів плодом і внесок у вміст жиру в організмі плода	24
1.7.1. Ліпідний обмін плода	25
1.8. Надходження та метаболізм амінокислот у плода	26
1.8.1. Плацентарне засвоєння амінокислот і транспортування плоду .	26
1.8.2. Поглинання амінокислот плодом	26
1.8.3. Фетальне окислення амінокислот	28
1.8.4. Синтез і обмін білка плода	28
1.8.5. Метаболізм амінокислот у скелетних м'язах плода	28
Розділ 2. ПАТОГЕНЕЗ ГЕСТАЦІЙНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ	30
2.1. Інсуліночутливість і резистентність під час вагітності	30
2.2. Вплив гормонів на нормальну вагітність та ускладнену діабетом . . .	31
2.2.1. Естроген, прогестерон, кортизол	31
2.2.2. Пролактин	32
2.2.3. Плацентарний лактоген людини	32
2.2.4. Лептин	32
2.3. Інші фактори, що впливають на гестаційний цукровий діабет	33
2.3.1. Фактор некрозу пухлини- α	33
2.3.2. Адреномедулін	33
2.3.3. Адипонектин	33

2.4. Функція β -клітин підшлункової залози при нормальній вагітності та гестаційному цукровому діабеті	34
2.5. Генетика, імунологія та гестаційний цукровий діабет	35
Розділ 3. ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ	36
3.1. Розвиток плаценти	36
3.2. Надходження поживних речовин від матері до плода через плаценту при діабеті	39
3.3. Постачання кисню від матері до плода через плаценту при вагітності, ускладненій діабетом	41
3.4. Гістологічні особливості плаценти у вагітних, хворих на цукровий діабет	43
3.4.1. Незрілість ворсинок	44
3.4.2. Ворсинчастий набряк	45
3.4.3. Хорангіоз	45
3.4.4. Парадокс малого плода з діабетичною плацентою	46
3.4.5. Діабетична плацента і мертвородження	47
Розділ 4. ДІАБЕТИЧНА ЕМБРІОПАТІЯ	48
4.1. Частота вроджених вад розвитку при вагітності на тлі цукрового діабету	48
4.2. Етіологія та патогенез діабетичної ембріопатії	49
4.2.1. Перша лінія тератогенезу: індуковані діабетом зміни материнських метаболітів/поживних речовин	50
4.2.2. Друга лінія тератогенезу: спричинені діабетом зміни метаболітів / поживних речовин плода	52
4.2.3. Тератологічні процеси, спровоковані цукровим діабетом	55
4.2.4. Генетика та епігенетика діабетичного дисморфогенезу	58
4.3. Вроджені вади розвитку при вагітності на тлі цукрового діабету	60
4.4. Вроджені вади серця	61
4.5. Вади розвитку скелета	64
4.6. Вади розвитку ЦНС	65
4.7. Урогенітальні вади розвитку	65
4.8. Вади органів травлення	65
4.9. Вади розвитку обличчя	65
4.10. Інші аномалії	66
4.11. Множинні вади розвитку	66
4.12. Ранні втрати вагітності: причини та зв'язок з діабетом	66
4.13. Перинатальна смертність та її причини	67
4.13.1. Вроджені вади розвитку	67
4.13.2. Передпологова гіпоксія	68

4.13.3. Додаткові фактори несприятливих перинатальних наслідків у матерів з діабетом	69
4.14. Спостереження жінки та вплив на ускладнення, пов'язані з діабетом	74
4.14.1. Спостереження до зачаття	74
4.14.2. Спостереження вагітної	75
4.14.3. Спостереження під час пологів	76
Розділ 5. ГЕСТАЦІЙНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ	78
5.1. Зміна фізіології на патофізіологію	78
5.2. Неонатальні ускладнення	79
5.3. Поширеність неонатальних ускладнень при ГЦД залежно від якості контролю глікемії	82
Розділ 6. ГЕСТАЦІЙНИЙ ДІАБЕТ ПРИ ВАГІТНОСТІ ДВІЙНЕЮ	83
6.1. Захворюваність на ГДМ при вагітності близнюками	83
6.2. Патофізіологія ГЦД при вагітності близнюками	83
6.3. ГЦД при вагітності двійнею та несприятливі наслідки	85
6.4. Легка форма ГЦД при вагітності двійнею та ріст плодів	86
Розділ 7. СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПЛОДОМ ПРИ ВАГІТНОСТІ З ДІАБЕТОМ	89
7.1. Рівень мертвородження при діабетичних вагітностях	89
7.2. Причини мертвородження	90
7.3. Вплив глікемічного контролю матері на показники мертвороджуваності	91
7.4. Спостереження за плодом	91
7.4.1. Підрахунок рухів плода	91
7.4.2. Передпологова кардіотокографія (КТГ)	92
7.4.3. Акушерське УЗД	95
Розділ 8. ТЕРМІН ТА СПОСІБ РОЗРОДЖЕННЯ ПРИ ВАГІТНОСТІ, УСКЛАДНЕНІЙ ДІАБЕТОМ	98
8.1. Термін пологів при вагітності з гестаційним діабетом	98
8.2. Термін пологів при вагітності з прегестаційним діабетом	99
8.3. Рекомендації міжнародних товариств	99
8.4. Спосіб розродження	101
Розділ 9. ГІПОГЛІКЕМІЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ	103
9.1. Постнатальний гомеостаз глюкози	105
9.2. Транзиторна неонатальна гіпоглікемія	106
9.3. Забір зразків крові для скринінгу та діагностики рівня глюкози крові	107
9.4. Клінічні ознаки гіпоглікемії	107
9.5. Гіпоглікемія новонародженого та нейророзвиток	108
9.6. Фактори ризику гіпоглікемії у новонароджених	108

9.7. Ведення здорової дитини із групи ризику щодо гіпоглікемії (у перші 48 год життя)	110
9.8. Критична гіпоглікемія	115
9.8.1. Початкове лікування критичної гіпоглікемії	115
9.8.2. Подальші принципи лікування критичної гіпоглікемії	117
9.8.3. Застосування ліків при критичній гіпоглікемії	118
9.8.4. Закінчення лікування критичної гіпоглікемії	119
9.9. Алгоритм дій неонатолога при тяжкій, тривалій, рецидивуючій або стійкій гіпоглікемії	120
9.10. Шестигодинний швидкий тест	122
9.11. Планування виписки новонародженого	124
9.12. Розрахунок швидкості інфузії глюкози	125
ПИТАННЯ ДО ЗАКЛЮЧНОГО ТЕСТОВОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ	126
ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНИХ ДЖЕРЕЛ	128

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АФК	– активні форми кисню
ВВР	– вроджені вади розвитку
ВВС	– вроджена вада серця
ВГВ	– великий(-а) для гестаційного віку
ВЖК	– вільні жирні кислоти
ВІТН	– відділення інтенсивної терапії новонароджених
ГПВ	– гіперглікемія під час вагітності
ГЦД	– гестаційний цукровий діабет
ДНТ	– дефект нервової трубки
ЗВУР	– затримка внутрішньоутробного росту
ЗРП	– затримка росту плода
ІМТ	– індекс маси тіла
ІНГТ	– індекс народження голови до тіла
КТГ	– кардіотокограма
ЛПЛ	– ліпопротеїнліпаза
МГВ	– малий(-а) для гестаційного віку
НТГ	– низька толерантність до глюкози
ПМП	– передбачена маса плода
ПТТГ	– пероральний тест на толерантність до глюкози
ПТГ	– порушення толерантності до глюкози
РГК	– рівень глюкози крові
РДС	– респіраторний дистрес-синдром
СГСІ	– стимульована глюкозою секреція інсуліну
СМА	– середня мозкова артерія
УЗД	– ультразвукове дослідження
ЦД, ЦД-1, ЦД-2	– цукровий діабет 1-го або 2-го типу
ЦПВ	– цереброплацентарне відношення
ЦНС	– центральна нервова система
ЦОГ	– циклооксигеназа
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШГ	– швидкість інфузії глюкози
ШУГ	– швидкість утилізації глюкози плодом
ААР	– Американська академія педіатрії
АСОГ	– Американський коледж акушерства та гінекології
АДА	– Американська діабетична асоціація

- AGE – кінцеві продукти глікозилювання
- AR – альдозоредуктаза
- CDA – Канадська діабетична асоціація
- EPO – еритропоетин
- ER – ендоплазматичний ретикулум
- FIGO – Міжнародна федерація гінекології та акушерства
- F/P – співвідношення маси плода до плаценти
- GLUT1–12 – транспортер глюкози (1–12 типів)
- HbA1c – глікозильований гемоглобін
- IADPSG – Міжнародна асоціація дослідницьких груп з діабету та вагітності
- IDF – Міжнародна діабетична федерація
- IGF 1-2 – інсуліноподібний фактор росту (1–2 типи)
- IR – рецептор інсуліну
- IRS – субстрат рецептора інсуліну
- IRTK – тирозинкіназа інсулінового рецептора
- NICE – Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії
- PG, PGE₂, PGH₂ – простагландин (простагландин E₂, H₂)
- PGF – плацентарний фактор росту
- PKC – протеїнкіназа C
- RAGE – рецептори кінцевих продуктів глікозилювання (AGE)
- sENG – розчинний ендоглін
- sFlt – розчинна fms-подібна тирозинкіназа
- TK – тирозинкіназа
- VEGF – фактор росту ендотелію судин
- UDP-GlcNAc – уридиндифосфат N-ацетилглюкозамін
- UPR – реакція розгорнутого білка

СПИСОК ПИТАНЬ ДЛЯ ПЕРВИННОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

1. Визначення гестаційного цукрового діабету [1, 2, 4, 6, 7, 12, 15, 18, 19].
2. Поширеність гестаційного цукрового діабету у вагітних та його наслідки [2, 4, 12, 13].
3. Реакція плода на збільшення надходження глюкози [6, 10, 12, 14, 16, 17, 20].
4. Особливості плаценти при вагітності, ускладненій цукровим діабетом [6, 8, 12, 20].
5. Вроджені вади розвитку при вагітності на тлі цукрового діабету [6, 8, 14, 16].
6. Неонатальні ускладнення у новонароджених від матерів з цукровим діабетом [3, 5, 6, 8, 11, 17, 18, 19, 20].
7. Несприятливі наслідки у двійні та трійні, народжених від жінок із гестаційним цукровим діабетом [2, 5, 11, 20].
8. Рекомендований термін пологів при вагітності, ускладненої цукровим діабетом [2, 4, 6, 7, 12, 13, 15, 18, 19].
9. Класифікація клінічних ознак гіпоглікемії у новонароджених [3, 9, 11, 17].
10. Початкове ведення клінічно здорової дитини при рівні глюкози крові 1,5–2,5 мМоль/л [3, 9, 11, 15].
11. Рекомендовані критерії рівня глюкози крові для моніторингу та його припинення [3, 9, 11, 15].
12. Визначення «критичної гіпоглікемії» у новонароджених [1, 3, 9, 15].
13. Алгоритм дії неонатолога при рівні глюкози крові дитини менше 1,5 мМоль/л [3, 9, 15].
14. Алгоритм дій неонатолога при рецидивуючій або стійкій гіпоглікемії [3, 9, 15].
15. Призначення шестигодинного швидкого тесту у новонароджених та інтерпретація результатів [3, 9, 15].
16. Критерії виписки новонароджених з гіпоглікемією [1, 3, 9, 11, 15].

ВСТУП

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO), гіперглікемія під час вагітності (ГПВ) спостерігається при наступних захворюваннях:

а) прегестаційний цукровий діабет (цукровий діабет 1-го типу [ЦД-1] або цукровий діабет 2-го типу [ЦД-2], що збігається з вагітністю);

б) гестаційний цукровий діабет (ГЦД; діабет, виявлений під час вагітності, який не зберігається після пологів);

в) цукровий діабет маніфестований (діагностований) під час вагітності (переважно протягом першого триместру).

Гестаційний цукровий діабет – порушення толерантності до глюкози будь-якого ступеня, яке виникло (або вперше виявлено) під час вагітності.

Жінки з цукровим діабетом як 1-го, так і 2-го типу вступають у вагітність із власним набором проблем і ризиків. Матері з ГЦД в анамнезі стикаються з підвищеним ризиком розвитку ЦД-2 та серцево-судинних захворювань у більш старшому віці.

Незважаючи на прогрес у медичній допомозі, спрямований на зниження ризику серйозних перинатальних ускладнень і вроджених аномалій жінки, хворі на ЦД все ще стикаються з підвищеним ризиком несприятливого перебігу вагітності. До них належать захворюваність і смертність плода, прееклампсія матері та вроджені вади розвитку (ВВР). Важливо, що вплив уже існуючого ЦД не припиняється з народженням; це також пов'язано з довгостроковими несприятливими метаболічними результатами у нащадків, такими як підвищена ймовірність майбутнього ожиріння, метаболічних розладів і непереносимості глюкози. ГЦД має ряд наслідків, які виходять за межі гестаційного періоду. Окрім перинатальної захворюваності, як підвищеного ризику неонатальної гіпоглікемії та пологової травми, ГЦД пов'язаний із довгостроковими проблемами зі здоров'ям.

Історична довідка. Про перші зафіксовані випадки гестаційного цукрового діабету оголосив Heinrich Bennewitz у 1824 р. у своїй дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медицини. Він вважав, що діабет був симптомом вагітності, оскільки глюкозурія, спрага та поліурія з'являлись під час вагітності і зникали після пологів принаймні у двох послідовних вагітностях.

Введення інсуліну в клінічну практику в 1922 р. знизило суттєво материнську смертність від діабету, але лише частково зменшило перинатальну смертність та захворюваність.

Підтвердження того, що навіть мінімальна материнська гіперглікемія має несприятливі перинатальні результати датуються дослідженнями 1940-х років у США і Шотландії, які показали підвищення перинатальної смертності в когорті жінок, в яких пізніше (через кілька років) розвинувся цукровий діабет. Це призвело до появи терміну «переддіабет під час вагітності» та погано визначених понять «тимчасового» й «латентного» діабету.

Перше проспективне дослідження вуглеводного обміну жінок під час вагітності з використанням 1-годинного скринінгового тесту із застосуванням 50 г глюкози, який згодом був широко прийнятий у США, було розпочато в Бостоні в 1954 р. O'Sullivan у 1961 р. вперше використав термін «гестаційний діабет». У той час США наголошували на встановленні 100-грамового перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТТГ) під час вагітності як індексу подальшого ризику розвитку у матері ЦД. Подальші дослідження в багатьох країнах світу виявили значне поширення гіперглікемії під час вагітності.

Згодом концепція гестаційного діабету міцно закріпилася в акушерській практиці, а також зайняла важливе місце як епідеміологічний інструмент прогнозування не тільки безпосереднього результату вагітності, але й віддалений вплив на матір і дитину відносно короткої фази гіперглікемії під час третього триместру вагітності.

Епідеміологія гіперглікемічних станів під час вагітності. Гіперглікемія під час вагітності є поширеною проблемою, яка, за останніми оцінками Міжнародної діабетичної федерації (IDF – International Diabetes Federation), уражає приблизно кожну шосту вагітність у всьому світі. ГПВ включає ЦД-1, ЦД-2, що ускладнюють вагітність, а також ГЦД. За оцінками експертів, у 2021 р. відбулося близько 21,1 млн пологів, ускладнених ГПВ. З них ~80 % пов'язані з ГЦД, 10 % – з прегестаційним ЦД та 10 % – з іншими типами діабету, вперше виявленими під час вагітності. Зі збільшенням дитячого ожиріння, почастищенням діабету в молодому віці та змінами у діагностичних критеріях ГЦД поширеність гестаційного діабету різко зросла за останнє десятиліття.

В огляді досліджень поширеності ГЦД відповідно до критеріїв Міжнародної асоціації дослідницьких груп з діабету та вагітності (IADPSG – The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) було підраховано, що близько 14 % вагітностей у всьому світі ускладнені ГЦД.

У той час, як тягар ГПВ потенційно більший від гестаційного діабету, враховуючи його високу поширеність, велика частина уявлень про вплив материнської гіперглікемії на потомство в основному отримана з попередніх досліджень дітей від матерів з прегестаційним діабетом. Деякі наслідки ГЦД на потомство можуть бути подібними до ЦД-1 або ЦД-2 і можуть обговорюватися спільно під широким терміном ГПВ. Однак при оцінці впливу ГПВ на розвиток плода потрібно враховувати тяжкість гіперглікемії, її тривалість та гестаційний вік початку гіперглікемії (включаючи критичні періоди органогенезу).

Поширеність цукрового діабету 1-го та 2-го типів під час вагітності.

Історично склалося так, що більшість попередніх випадків діабету під час вагітності пов'язували із ЦД-1, а ЦД-2 становив меншу частку. За останніми даними, це змінюється завдяки двом основним факторам: зростанню захворюваності на ожиріння серед молодих людей і тенденції жінок до вагітності у більш старшому віці. Ця зміна призвела до помітного збільшення випадків захворювання на ЦД-2 серед вагітних. Систематичний огляд і метааналіз, що охоплюють дослідження із січня 2010 р. по грудень 2020 р., показали глобальну поширеність (0,6 %) і оціночну поширеність ЦД-1 і ЦД-2 0,3 і 0,2 % відповідно. Рівень поширеності відрізняється в регіонах світу. Найвищий показник становив 2,4 % на Близькому Сході та Північній Африці, а найнижчий – 0,5 % у країнах Західної Європи. Крім того, поширеність зросла з віком з 0,5 % серед жінок віком 20–29 років до 1,8 % серед жінок віком 40–49 років. Дослідження також показало, що поширеність ЦД серед вагітних подвоїлася з 0,5 до 1,0 % у 2011–2020 рр. порівняно з 1990–2010.

Поширеність гестаційного цукрового діабету. Оцінка глобальної поширеності ГЦД є серйозною проблемою через різноманітність діагностичних критеріїв і стратегій скринінгу в різних країнах світу. Ці варіації ускладнюють отримання порівнянних даних у глобальному масштабі, намагаючись об'єднати різні методології IADPSG і стратегію універсального ПТТГ. Завдяки цьому стандартизованому підходу було встановлено, що глобальна поширеність ГЦД становить приблизно 14,2 %, з поправкою на вік 25–30 років – 14,0 %. Поширеність ГЦД суттєво варіюється в різних географічних зонах і найбільша у регіоні Близького Сходу та

Північної Африки – 30,2 %, Південно-Східній Азії – 23,7 %, в країнах Західної Європи – 12,0 %, а у Північній Америці – 10,4 %. Більше 90 % випадків ГЦД припадають на країни з низьким і середнім рівнем доходу, де доступ до висококваліфікованої медичної допомоги може бути обмеженим.

Між поширеністю ГЦД та ЦД-2 виявлена прямо пропорційна залежність в певних популяціях та етнічних групах.

Фактори ризику гестаційного цукрового діабету

Наступні клінічні фактори пов'язані з високим ризиком розвитку ГЦД:

- Збільшення індексу маси тіла (ІМТ) > 25 або ожиріння (ІМТ ≥ 27) у вагітної.
- Зниження фізичної активності.
- Наявність ЦД у родича(-ки) першого ступеня споріднення.
- Етнічна приналежність високого ризику (вихідці з Близького Сходу, Північної Африки, Латинської Америки, Південно-Східної Азії).
- Обтяжений анамнез жінки:
 - ГЦД в попередніх вагітностях;
 - маса новонародженого в попередніх пологах ≥ 4000 г;
 - серцево-судинні захворювання у жінки.
- Гіпертонія (з або без пре/еклампсії).
- Низький рівень ліпопротеїнів високої щільності ($< 0,9$ ммоль/л) або підвищений рівень тригліцеридів ($> 2,8$ ммоль/л).
- Синдром полікістозних яєчників.
- Підвищений рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) $> 5,7$ %.
- Аномальний результат ПТТГ.
- Інсулінорезистентність визначена будь-яким способом.

Традиційними та найчастіше зареєстрованими факторами ризику ГЦД є старший вік матері (≥ 30 років), ожиріння (ІМТ ≥ 27), обтяжений акушерський анамнез мертвонародженням або народженням дитини з ВВР чи макросомією у попередній вагітності та обтяжений сімейний анамнез щодо будь-якої форми діабету. Кількість факторів ризику, наявних у кожній жінки, підвищує ризик діабету, причому поширеність ГЦД коливається від 0,6 % у пацієток без будь-яких факторів ризику до 33 % у тих, хто має чотири або більше факторів ризику. Крім того, жінки, чиї матері хворіли на ЦД під час вагітності, самі мають підвищений ризик ГЦД.

Розділ 1

МЕТАБОЛІЗМ ПЛОДА ПРИ НЕУСКЛАДНЕНІЙ ВАГІТНОСТІ

1.1. Поживні речовини для плода

Глюкоза (та лактат – продукт плацентарного та фетального метаболізму глюкози) є основним енергетичним субстратом у плода, який використовується для основного метаболізму, синтезу білка та росту, а також енергії, що накопичується в глікогені та жирі. Жирні кислоти в основному використовуються як структурні компоненти мембран і для вироблення жиру, а не для вироблення енергії. В організмі людини окислення жирних кислот швидко відбувається після народження, навіть у недоношених дітей, вказуючи на те, що відсутність вираженого окислення жирних кислот у плода в основному зумовлена переважним окисленням глюкози, лактату та амінокислот, а також відносно зниженою кількістю клітинних ферментів і транспортерів, необхідних для доставки жирних кислот у мітохондрії. Амінокислоти є структурною основою для синтезу білків і росту, а також є окислювальними субстратами для вироблення енергії. Гормональна регуляція використання поживних речовин і росту плода, включаючи вплив інсуліну та інсуліноподібних факторів росту (IGF), є важливою, але другорядною щодо постачання поживних субстратів.

Частка швидкості утилізації глюкози плодом (ШУГ), яка виробляє CO₂, становить лише ~0,5–0,6. Лактат і амінокислоти забезпечують додатковий вуглець для задоволення окислювальних потреб споживання плодом кисню.

Надмірне надходження глюкози до плода знижує окислення амінокислот, але мало впливає на швидкість метаболізму плода. Надлишок надходження глюкози максимізує запаси глікогену та збільшує вироблення жиру. Надлишок амінокислот не посилює структурний ріст плода, а недостатнє надходження амінокислот обмежує реплікацію клітин (гіперплазію) і гіпертрофію всіх органів плода.

Коли надходження глюкози у плода зменшується, наприклад під час голодування матері, ШУГ плода знижується пропорційно приблизно до 50 % норми, а потім відновлюється шляхом продукції глюкози за допомоги глікогенолізу та глюконеогенезу. При цьому споживання кисню плодом залишається майже нормальним. При відносно гострих станах зниження надходження глюкози відбувається збільшення зворотного окислення глюкози завдяки глікогену та

амінокислотам. Протягом тривалих періодів зниженого надходження глюкози (наприклад > 2 тиж) споживання кисню плодом зменшується на 25–30 %. Одночасно спостерігається аналогічне зниження темпів акреції білка у плода, що обмежує потребу в енергетичних субстратах для підтримки синтезу білка, чистого білкового балансу та росту плода.

1.2. Плацентарне засвоєння глюкози, метаболізм і передача плоду

1.2.1. Плацентарні транспортери глюкози

Поглинання та передача глюкози від плаценти плода опосередковується незалежними транспортними білками. Найбільш поширеними плацентарними транспортерами глюкози є GLUT1 і GLUT3. GLUT4 виявляються у синцитіотрофобласті переважно на ранніх термінах вагітності. GLUT8, GLUT9a і GLUT9b також виявляються в плаценті. Їх кількість зменшується при затримці внутрішньо-утробного росту (ЗВУР) і збільшується під час вагітності з ЦД і макросомією плода. GLUT10 і GLUT12 з'являються в плаценті людини на пізніх термінах вагітності, їх функція в транспорті фруктози та галактози.

GLUT1 забезпечує основну частину транспорту глюкози протягом більшої частини вагітності та експресується в плаценті, включаючи синцитіотрофобласт, цитотрофобласт, ендотеліальні клітини та стромальні елементи ворсинок. Плацентарний GLUT1 різко підвищується під час гіпоксії та гіперглікемії, тоді як гіпоглікемія знижує регуляцію GLUT1 і зменшує транспорт глюкози. У плацентарній тканині людини GLUT3 досягає піку на початку вагітності та знижується до терміну пологів. Дослідження показали, що дефіцит плацентарного GLUT3 у першій половині вагітності призводить до зниження концентрації глюкози та інсуліну у плода та уповільнення росту плода, підтверджуючи, що GLUT3 є плацентарним транспортером глюкози, який обмежує швидкість на ранніх термінах вагітності. Хоча GLUT3 менший, ніж GLUT1, але має в п'ять разів більшу спорідненість і транспортну здатність до глюкози. Рівень GLUT3 збільшується внаслідок гіпоксії, що може збільшити споживання глюкози плацентою, але зменшити надходження глюкози до плода, що сприяє обмеженню росту плода. Кількість GLUT1 і GLUT3 знижується під впливом глюкокортикоїдів. Це механізм того, як материнський стрес може призвести до плацентарної недостатності та ЗВУР.

Вагітні з ожирінням і ГЦД мають більшу інсулінорезистентність, вищі циркулюючі концентрації інсуліну, лептину, IGF-1, ліпідів і прозапальних цитокінів у плазмі і знижену концентрацію адипонектину в плазмі. Такі стани активують плацентарну механічну мішень передачі сигналів рапаміцину (mTOR), сприяючи синтезу плацентарного білка, росту плаценти, щільності ворсинок і гіперваскуляризації, функції мітохондрій трофобласта, пуповинному кровотоку та транспорту поживних речовин до плода. Ці стани збільшують прямий зв'язок між концентрацією глюкози у матері та масою жиру та загальним ростом плода. Зворотне відбувається з обмеженням поживних речовин у матері – пригнічення активності плацентарного mTOR та сигналізації інсуліну/IGF-1, які поряд із зниженням концентрації глюкози у матері знижують регуляцію плацентарних транспортерів, що призводить до обмеження росту плода.

1.2.2. Гестаційні зміни в плацентарному транспорті глюкози

Плацентарний транспорт глюкози помітно збільшується протягом гестації. Здатність збільшення транспортної функції становить ~60 % збільшення плацентарного транспорту глюкози, що відображає зростання площі поверхні трофобласта та збільшення кількості GLUT1 і GLUT3. Так, наприклад, GLUT1 зростає приблизно вдвічі наприкінці 2-го – на початку 3-го триместру вагітності. У другій половині вагітності споживання глюкози плодом збільшується, а концентрація глюкози у плода знижується, підвищуючи трансплацентарний градієнт концентрації глюкози, рушійну силу для полегшеного транспорту глюкози з плазми матері до плазми плода, таким чином пояснюючи решту 40 % збільшення плацентарного транспорту глюкози на пізніх термінах вагітності. Механізми, відповідальні за відносне зниження концентрації глюкози у плода, включають: збільшення розміру, клітинності та швидкості метаболізму глюкози в мозку та серці плода; прогресуючий розвиток секреції інсуліну у плода шляхом збільшення маси панкреатичних острівців і β -клітин; посилений ріст чутливих до інсуліну тканин, насамперед скелетних м'язів і серця, а також печінки та жирової тканини.

1.3. Кінетика засвоєння, метаболізму та транспорту глюкози плацентою

Трансплацентарна передача глюкози чутлива до зміни концентрації глюкози у плода. Отже, залежить від градієнта концентрації глюкози незалежно від концентрації глюкози у матері. Майже при будь-якій концентрації глюкози

у матері швидкість транспорту глюкози через плаценту прямо пропорційна концентрації глюкози у плода. Це вказує на те, що фетальна сторона плаценти є помітно більш проникною для глюкози, ніж материнська. Таким чином, концентрація глюкози у матері визначає надходження глюкози до плода, а плацентарне споживання глюкози регулюється головним чином концентрацією глюкози у плода. Наприклад, під час глюкогенезу плода, що спостерігається при гіпоксії плода або хронічному дефіциті глюкози внаслідок плацентарної недостатності, градієнт концентрації та швидкість транспорту глюкози між плацентою і плодом знижується, але споживання глюкози плацентою зберігається відносно рівня материнської глікемії.

1.3.1. Фетальні переносники глюкози

GLUT1 міститься в тканинах плода та на всіх ендотеліальних клітинах і відповідає за більшу частину поглинання глюкози базальними тканинами з плазми плода. GLUT4 міститься в серці, жировій тканині, печінці та скелетних м'язах. GLUT3 унікальним чином регулює поглинання глюкози нейронами в мозку. У ембріонів ссавців концентрація білка GLUT1 підвищується в скелетних м'язах і жировій тканині (але не в головному мозку) внаслідок гіпоглікемії та гіпоінсулінемії. Навпаки, гіперглікемія знижує концентрацію білка GLUT1 у більшості тканин. Сприйнятливий до інсуліну білок GLUT4 підвищується під час гіпоглікемії, але у відповідь на гіперглікемію він спочатку підвищується в скелетних м'язах і жировій тканині, а потім знижується до нормального або навіть нижче нормального рівня. Гостра гіперінсулінемія також підвищує концентрацію білка GLUT1 і GLUT4. Таким чином, умови, які знижують надходження глюкози до плода, посилюють експресію транспортера глюкози та здатність до поглинання й використання глюкози, що допомагає підтримувати метаболізм і ріст плода. І навпаки, за умови надлишку глюкози включаються механізми, що обмежують надмірне зростання плода та накопичення жиру.

1.3.2. Швидкість утилізації глюкози плодом

Для досягнення необхідних показників поглинання та використання глюкози усі органи плода залежать від концентрації глюкози в плазмі крові. ШУГ у доношеного плода людини становить близько 6–8 мг/хв/кг. З них ~4,0 мг/кг/хв поглинає головний мозок, ~1,0 мг/кг/хв – скелетні м'язи, решту – інші органи та тканини.

1.3.3. Кінетика утилізації глюкози плодом

Здатність утилізації глюкози плодом була оцінена за допомогою вимірювань у немовлят, народжених недоношеними, або на тваринних моделях. У певних умовах недоношені немовлята можуть у 2–3 рази перевищувати ШУГ порівняно з базальною. Ємність ШУГ є змінною, оскільки збільшення надходження глюкози до плода збільшує концентрацію глюкози та секрецію інсуліну, які, у свою чергу, діють незалежно, збільшуючи ШУГ плода, таким чином обмежуючи подальше збільшення концентрації глюкози у плода. Споживання кисню плодом не змінюється суттєво під час широких діапазонів надходження глюкози у плода, оскільки окислення амінокислот і лактату взаємно компенсують для підтримки відносно постійної швидкості метаболізму. У *табл. 1* наведено приклади метаболічних ефектів збільшення надходження глюкози у плода залежно від темпу та рівня.

Таблиця 1

Реакція плода на збільшення надходження глюкози

Гострий темп: легкий–помірний рівень

- Збільшення засвоєння глюкози
- Збільшення виробництва та секреції інсуліну
- Гіперінсулінемія
- Підвищення утилізації глюкози
- Підвищене споживання кисню плодом
- Легка артеріальна гіпоксемія
- Респіраторний ацидоз
- Збільшення вироблення плацентарного лактату
- Підвищене поглинання та використання лактату плодом

Гострий темп: тяжкий рівень

- Артеріальна гіпоксемія
- Гіпоінсулінемія
- Підвищення еритропоетину
- Підвищене споживання кисню плодом
- Метаболічний ацидоз
- Зниження плацентарної перфузії
- Загибель плода

Хронічний темп

- Зниження секреції та/або синтезу інсуліну
- Зниження периферичної чутливості до інсуліну
- Збільшення співвідношення споживання глюкози плацентою до переміщення глюкози через плаценту

1.3.4. Секреція інсуліну плода

Стимульована глюкозою секреція інсуліну (СГСІ) збільшується у плодів більш ніж у п'ять разів протягом другого–третього триместру вагітності. Секреція інсуліну змінюється відповідно змінам концентрації глюкози в плазмі плода: стійка, виражена, відносно постійна гіперглікемія знижує секрецію інсуліну, тоді як пульсуюча гіперглікемія збільшує секрецію інсуліну в плода. Це узгоджується з «пульсуючою» гіперглікемією на пізніх термінах вагітності та пов'язаним з нею збільшенням плода і неонатальною секрецією інсуліну при ГЦД. Таким чином, основною причиною підвищеної секреції інсуліну плода, особливо у плодів під час вагітності ГЦД, є варіабельність величини та періодичний характер концентрації глюкози у плода, причому пульсуюча гіперглікемія плода викликає найбільше збільшення СГСІ.

Хронічна гіпоглікемія відбувається у плодів із ЗВУР, плацентарною недостатністю або при тривалому голодуванні матері. При цьому зменшується маса острівців підшлункової залози та кількість β -клітин плода, секреція інсуліну та швидкість росту плода. Пригнічення дії інсуліну, наприклад зі збільшенням секреції катехоламінів і кортизолу у відповідь на дефіцит кисню (хронічна гіпоксія плода), також уповільнює ріст плода, навіть при нормальній або підвищеній концентрації глюкози. Важливо, що відновлення кисню до нормального рівня у плода зі ЗВУР повертає СГСІ до норми. У плодів із ЗВУР внаслідок хронічної плацентарної недостатності також спостерігається підвищення базальної та стимульованої інсуліном ШУГ, але без змін у ефекті інсуліну на білковий метаболізм. Крім того, периферичні тканини у плода зі ЗВУР залишаються чутливими до інсуліну, а печінка навпаки стає стійкою до інсуліну, сприяючи пригніченню вироблення глюкози. Такі умови важливі для підтримки концентрації глюкози в плазмі та ШУГ, особливо для мозку та серця, незважаючи на зниження її надходження.

Дослідження показали, що дотримання матір'ю дієти з низьким вмістом білка, дефіцит амінокислот у плода та затримка росту плода (ЗРП) зменшують секрецію інсуліну у плода шляхом зниження росту підшлункової залози і зменшенням її ендокринної функції. Судинний дефіцит (зниження ангіогенезу) в острівцях підшлункової залози є поширеним у при ЗРП, але вони мають

потенціал для посилення васкуляризації підшлункової залози при відновленні надходження амінокислот. При обмеженні надходження поживних речовин через плацентарну недостатність реплікація β -клітин підшлункової залози плода гальмується клітинним циклом через зупинку мітозу. В результаті у такого плода острівці менші оскільки містять менше β -клітин, і хоча вони виділяють інсулін із нормальною або навіть збільшеною швидкістю, загальна кількість інсуліну у плода є меншою. Інші дослідження виявили, що плацентарна недостатність викликає окислювальний стрес і виражену мітохондріальну дисфункцію у β -клітині плода, що призводить до порушення секреції інсуліну.

1.4. Вплив інсуліну на метаболізм глюкози та амінокислот

Гостра гіперінсулінемія у плодів ссавців сприяє ШУГ і синтезу білка. Такі ефекти, ймовірно, короточасні, оскільки хронічне підвищення концентрації інсуліну у плода вище норми не прискорює росту здорового плода. Унікальний ефект інсуліну у плода на пізній стадії вагітності є вироблення жиру в жировій тканині, хоча запаси глюкози, жирних кислот, тригліцеридів та гліцерину, такі ж або більш ефективні, ніж сам інсулін.

1.4.1. Інсуліноподібні фактори росту IGF-1 та IGF-2

Глюкоза діє на транскрипційному рівні, регулюючи синтез та плазмові концентрації IGF-1 та IGF-2. Підвищені концентрації IGF-1 у плазмі плода або пригнічують розпад білка плода, або сприяють синтезу та накопиченню білка плода. Анаболічні дії IGF-1 залежать від наявності циркулюючих амінокислот, але це відбувається на рівні органів плода, а не шляхом збільшення поглинання амінокислот з плаценти. Спостереження показують, що IGF-1 опосередковано підвищує здатність до глюкози та амінокислот для сприяння білковому балансу та росту плода.

1.5. Вплив інших гормонів на метаболізм глюкози у плода

Тиреоїдні гормони плода опосередковано посилюють ШУГ плода шляхом збільшення швидкості метаболізму плода. Концентрація кортизолу в плазмі плода зростає на дуже пізніх термінах вагітності. У цей час також розвивається залежне від кортизолу підвищення активності глікогенолітичних та глюконеогенних ферментів у печінці плода, які підвищують глюкогенну здатність плода

та сприяють виробленню глюкози, що спостерігається в нормі безпосередньо перед та під час пологів. Глюкагон і циркулюючі катехоламіни (адреналін і норадреналін) зазвичай присутні в помірних концентраціях у плазмі плода, але вони можуть сприяти внутрішньоутробному глюकोгенезу у вищих концентраціях переважно шляхом зниження секреції інсуліну. Катехоламіни сприяють глюкогенезу на фізіологічному рівні, але для цього глюкагон має сягати відносно високих концентрацій у плазмі плода.

1.5.1. Вклад вуглецю глюкози плода в утворення глікогену

Вуглець, що міститься в глюкозі, значною мірою сприяє утворенню глікогену в плаценті, скелетних м'язах, серці, печінці, легенях та мозку плода протягом другої половини вагітності. Печінка володіє найважливішим запасом глікогену для негайної системної потреби в глюкозі після народження, оскільки лише печінка містить достатню кількість глюкозо-6-фосфатази для вивільнення глюкози до кровообігу. Концентрації глікогену в серцевому м'язі знижуються протягом гестації, оскільки розвивається гіпертрофія кардіоміоцитів. Незважаючи на це зниження, вміст глікогену у серцевому м'язі має важливе значення для постнатального постачання енергії та функціонування кардіоміоцитів. Фактично дефіцит глікогену у міокарді призводить до скорочення часу виживання під час неонатальної аноксії. При ЗРП кількість GLUT4 в міокарді збільшується на пізніх термінах вагітності порівняно з нормально зростаючими плодами. Таким чином, зберігається здатність міокарда поглинати глюкозу, метаболізувати її, а також синтезувати та зберігати глікоген, незважаючи на низькі концентрації глюкози в крові при ЗРП.

1.5.2. Глюкогенез плода

За нормальних умов плід не виробляє глюкозу, а отримує її через плаценту від матері. Ознаки вироблення глюкози у плода з'являються лише після тривалих періодів (кілька днів) зниження надходження глюкози плода та його стійкої гіпоглікемії та гіпоінсулінемії. Плоди зі ЗВУР з низькими рівнями глюкози та інсуліну в плазмі розвивають стійкість до пригнічення вироблення глюкози в печінці. Стійка гіпокемія на пізніх термінах гестації у плода зі ЗВУР потенціює печінкову експресію глюконеогенного гена, збільшує продукцію

катехоламіну, але не активує вироблення глюкози. Здатність плода створювати нові молекули глюкози з неглюкозних субстратів (наприклад лактат, амінокислоти та гліцерин) можливий на пізніх термінах вагітності у відповідь на зниження рівня інсуліну, підвищення рівня кортизолу та катехоламінів, які активують фосфоенолпіруваткарбоксікіназу – стадію, що обмежує швидкість глюконеогенезу. Кортизол також підвищує печінкову глюкозо-6-фосфатазу – фермент, відповідальний за вивільнення глюкози з печінки в кровообіг.

1.6. Ліпідне забезпечення та метаболізм плода

1.6.1. Поглинання, метаболізм і транспорт ліпідів плацентою

Потік ліпідів у різні плацентарні шляхи транспорту та метаболізму залежить від концентрації ліпідів плазми матері, включаючи вільні жирні кислоти (ВЖК) і тригліцериди, які помітно змінюються залежно від дієти матері, статусу харчування та патологічних станів, таких як цукровий діабет. Транспортна здатність плаценти до ліпідів збільшується протягом другої половини вагітності паралельно зі збільшенням жирової маси плода.

Багато ліпідних речовин, що надходять до плода, якісно відрізняються від тих, що поглинаються плацентою, що передбачає активний плацентарний метаболізм окремих ліпідних речовин, зокрема дисоціацію ліпопротеїнів плацентарною ліпопротеїніпазою (ЛПЛ) і активністю фосфоліпази. Ліпопротеїни дуже низької щільності та інші ліпопротеїни плазми матері відіграють важливу роль у перенесенні плацентарних жирних кислот плода. Тригліцериди плазми матері гідролізуються цими ферментами, а вивільнені ВЖК потім поглинаються плацентою. У клітинах трофобласта ВЖК повторно етерифікуються та гідролізуються, полегшуючи їх дифузію в кровообіг плода. Тригліцериди також поглинаються та метаболізуються в плаценті за допомогою шляхів окислення, подовження ланцюга, синтезу та взаємоперетворення з наступним вивільненням до плазми плода у вигляді ВЖК або ліпопротеїнів. Активність ЛПЛ плода збільшує активність ЛПЛ у плаценті. Активність плацентарної ЛПЛ нижча при ЗРП. Вона збільшується протягом прогресування вагітності, але підвищується при ЦД-1. На *рис. 1* показано схему поглинання плацентарних ліпідів, метаболізму, транспорту та метаболічної взаємодії з плодом.

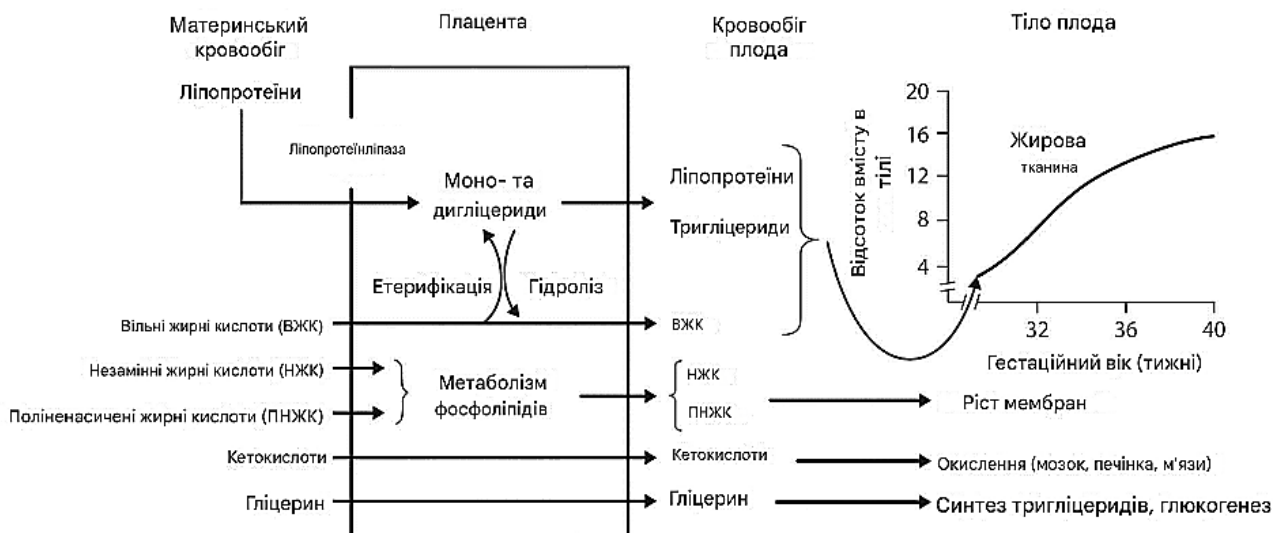


Рис. 1. Схема плацентарно-фетальних взаємозв'язків метаболізму ліпідів у плаценті людини, поглинання та метаболізму ліпідів плодом і ліпогенезу плода

ВЖК перетинають плацентарні мікроборсинчасті та базальні мембрани через системи транспорту жирних кислот. Довголанцюгові поліненасичені незамінні жирні кислоти, такі як докозагексаєнова кислота, надходять до плазми плода. Плацента експресує всі ферменти, необхідні для мітохондріального окислення жирних кислот. ВЖК є значним метаболічним паливом у плаценті людини у будь-якому гестаційному віці, і дефекти цього шляху вироблення енергії обмежують ріст, диференціювання та метаболічну функцію плаценти, потенційно загрожуючи росту та розвитку плода.

Лептин переважно експресується в клітинах плацентарного трофобласта, де він має важливий аутокринний, білково-синтетичний, трофічний ефект. Рівні плацентарного лептину підвищуються під час вагітності ГЦД, де лептин посилює експресію транспортера гліцерину аквапорину-9, який може опосередковувати збільшення розміру плаценти та плода, включаючи макросомію плода.

Адипонектин матері, який є вищим у худорлявих вагітних, підвищує чутливість організму матері до інсуліну та стимулює поглинання глюкози скелетними м'язами, пригнічує передачу сигналів плацентарного інсуліну та комплексу білків рапаміцинкінази, а також знижує активність і експресію ключових плацентарних транспортерів поживних речовин, які уповільнюють ріст плода. Навпаки, вагітні жінки з ожирінням або ГЦД мають низькі концентрації адипонектину в плазмі крові та посилений ріст плода. Таким чином, адипонектин у плазмі крові матері обернено пов'язаний із ростом плода; нормалізація рівня адипонектину у вагітних із ожирінням та ГЦД можуть зменшити макросомію плода.

1.7. Поглинання ліпідів плодом і внесок у вміст жиру в організмі плода

Існує прямий зв'язок між здатністю плаценти транспортувати ліпіди плода, особливо жирні кислоти, та накопиченням жиру плодом. Транспорт жирних кислот плода значною мірою визначається трансплацентарним градієнтом ВЖК відносно наявних концентрацій циркулюючого зв'язуючого білка, а також активністю і доступністю їх рецепторів. У плода кількість незамінних жирних кислот і структурних ліпідів безпосередньо корелюють із складом материнської плазми і опосередковано з раціоном матері. Макросомія плода розвивається у вагітних із надмірною масою або ожирінням та підвищеною концентрацією глюкози, тригліцеридів та інсуліну в плазмі. Навпаки, при зниженій концентрації глюкози та ліпідів у плазмі крові матері, яка переважно харчується складними вуглеводами, зменшується кількість жиру, що відкладається у плода.

Резистентність матері до інсуліну сприяє відкладанню жиру новонародженого в першій половині вагітності, тоді як глікемія матері, навіть в межах нормального діапазону, є важливим рушієм накопичення жиру плодом на пізніх термінах вагітності, незалежно від індексу маси тіла вагітної. На пізніх термінах вагітності базальний і стимульований інсуліном обмін глюкози та гліцерину прямо пропорційно пов'язаний з накопиченням жиру плодом і може сягати ~40 % загальної кількості жиру у плода.

Плід людини накопичує найбільшу кількість жиру від усіх видів тварин, що наприкінці вагітності складає від 10 до 20 % маси тіла, через високу здатність плаценти до транспорту ліпідів та через багату енергією дієту вагітних.

У плодів вагітних, які харчуються багатими на енергію продуктами з підвищеним вмістом жиру, спостерігається накопичення жиру, особливо в печінці. У плодів вагітних, які дотримуються дієти, багатой на енергію на основі цукру і білка, особливо у поєднанні з ожирінням та інсулінорезистентністю з підвищеними концентраціями ліпідів і глюкози в плазмі, частіше формується макросомія плода із надмірним накопиченням жиру. Ці стани матері можуть додатково порушити функцію плаценти, що зменшує матковий та пупковий кровообіг і відповідно зменшує доставку кисню плода, викликаючи гіпоксію плода. Ці умови сприяють розвитку патологічного фенотипу у плода та новонародженого,

який у пізньому дитинстві та дорослому віці може проявлятися неалкогольною жировою хворобою печінки та метаболічним синдромом.

1.7.1. Ліпідний обмін плода

Посилене використання глюкози та інсулін-активованих жирних кислот для формування фетального жиру на пізніх термінах вагітності знижує концентрацію жирних кислот у плазмі плода порівняно з концентраціями в плазмі матері. Внаслідок цього збільшується градієнт концентрації жирних кислот та забезпечується передача жирних кислот плоду. Глюкоза та інсулін сприяють ліпогенезу у плода більше, ніж окисленню глюкози, навіть якщо глюкоза перетворюється на жир. Це енерговитратний процес, тому плід природним чином виробляє жир у жировій тканині на пізніх термінах вагітності переважно завдяки підвищеному поглинанню ліпідів.

Лептин прискорює ріст плода. Концентрації лептину в плазмі пуповини безпосередньо корелюють із масою, довжиною та окружністю голови при народженні та є вищими у макросомних немовлят матерів із ЦД і нижчими у немовлят із ЗВУР, що вказує на те, що метаболічне та гормональне середовище плода незалежно від вмісту жиру у плода може регулювати синтез лептину та циркулюючі концентрації. Рівень лептину в пуповинній крові також передбачає збільшення маси незалежно від концентрації інсуліну протягом перших 2 років життя. Таким чином, широкі варіації росту в дитинстві можуть регулюватися як концентрацією лептину у плода у відповідь на дієту та метаболізм матері, так і вмістом жиру у плода.

Бурий жир поширений у плодів усіх видів. Він утворюється в основному навколо аорти та її головних гілок, де вироблення тепла через внутрішньоклітинне окислення тригліцеридів може бути передано кровообігом до решти тіла. Бурий жир необхідний для постнатального термогенезу. Його вироблення у плода регулюється надходженням глюкози та жирних кислот, а також концентраціями катехоламінів, тиреоїдних гормонів, кортизолу, лептину та пролактину в плазмі плода. Цей процес є відокремленим від утворення «білого жиру» у розвиток підшкірної, навколонирикової та сальникової жирової клітковини.

1.8. Надходження та метаболізм амінокислот у плода

1.8.1. Плацентарне засвоєння амінокислот і транспортування плоду

Постачання амінокислот до плаценти та плода включає активний, енергозалежний транспорт амінокислот через плацентарні мембрани, який опосередковується більш ніж 20 окремими плацентарними білковими транспортними системами розчинених амінокислот. Ці транспортери мають специфічність для певних класів амінокислот, але між ними існує накладення, так що різні амінокислоти можуть конкурувати за транспорт одним і тим самим транспортером.

Взаємодія транспортерів у поєднанні зі збільшенням їх кількості та активності протягом гестації забезпечує необхідне надходження амінокислот для плацентарного та фетального метаболізму та росту. Цей процес активного транспорту знижується гіпоксією. Збільшення плацентарних транспортерів поживних речовин, особливо транспортерів амінокислот, під час материнської гіпоглікемії відображає адаптивну реакцію для оптимізації постачання плода поживними речовинами та розвитку під час обмеженої доступності глюкози.

Декілька факторів регулюють експресію та активність плацентарних транспортерів амінокислот та їх здатність транспортувати амінокислоти.

Плацентарний транспорт амінокислот збільшується протягом вагітності, щоб задовольнити зростаючі потреби зростаючого плода в протеїні та балансі азоту. Через домінуючий ефект активного транспорту амінокислот помірні коливання в межах нормального діапазону маткового та пупкового (загального плацентарного) кровотоку та збільшення швидкості маткового та пупкового кровотоку з розвитком вагітності істотно не впливають на поглинання амінокислот організмом, плацентою або транспортування плоду, за винятком забезпечення киснем і глюкозою для підживлення активності транспортера амінокислот.

1.8.2. Поглинання амінокислот плодом

Чисте поглинання амінокислот пупковим кровообігом являє собою дієтичне або поживне надходження амінокислот для росту плода та білкового обміну. Загальне поглинання амінокислот плодом може становити до 30–40 % сукупної потреби у вуглеці для окисного метаболізму та відкладення у протеїнах, глікогені та жирі плода, а також забезпечує 100 % потреби плода в азоті.

1.8.3. Фетальне окислення амінокислот

Плід людини демонструє високу швидкість окислення амінокислот.

Це обумовлено наступними положеннями:

- високі показники вироблення сечовини плодом;
- амінокислоти поглинаються плодом у кількості, яка перевищує швидкість їх відкладення у білку плода;
- вуглець амінокислот використовується плодом для вироблення вуглекислого газу.

Надлишок амінокислот, що надходить до плоду, пригнічує окислення глюкози та посилює вироблення глюкози в печінці. Таким чином, плід замість того щоб збільшити швидкість окислення амінокислот, накопичує глюкозу залежно від доступності субстрату. Це рідко трапляється у плодів зі ЗВУР через нижчу за норму активність цитратсинтази скелетних м'язів, експресію мітохондріального комплексу та меншу кількість окислених міоволокон. Гіпоксія плода знижує синтез білка, обмежує його накопичення та загальний ріст плода.

1.8.4. Синтез і обмін білка плода

Рівень поглинання пуповиною незамінних амінокислот нижчий за загальний рівень їхнього використання, що підкреслює необхідність відносно високого рівня вироблення амінокислот у плода. Більш високий рівень синтезу білка в другому вагітності пропорційний вищій швидкості метаболізму та утилізації глюкози на цій стадії вагітності. Фракційна швидкість синтезу білка та фракційна швидкість росту знижуються протягом вагітності і у доношеного плода є найнижчими, а їх співвідношення є відносно постійним в другому та третьому триместрах вагітності. Однак навіть доношений плід має вищу швидкість синтезу білка, ніж швидкість розпаду білка, що відображає анаболічний стан зі значним поглинанням і накопиченням амінокислот.

1.8.5. Метаболізм амінокислот у скелетних м'язах плода

Скелетні м'язи плода поглинають як замінні, так і незамінні амінокислоти із кровообігу, що посилюється інсуліном та IGF-1 для сприяння чистого синтезу білка та його балансу. Глюкоза також збільшує баланс білка в скелетних м'язах, заміщуючи вуглець амінокислот для окислення, що вказує на те, що позитивний

енергетичний баланс та забезпечення амінокислотами дозволяють інсуліну та IGF-1 ефективніше сприяти синтезу м'язового білка та накопиченню азоту.

Синтез білка як у нормальних плодів, так і при ЗРП сильніше регулюється надходженням і концентрацією амінокислот у плазмі, ніж одним інсуліном. При достатньому надходженні амінокислот та енергії (глюкози) інсулін знижує протеоліз більше, ніж збільшується синтез білка, таким чином виробляючи позитивний білковий баланс. Надлишок амінокислот окислюється, конкуруючи з глюкозою та ліпідним вуглецем, або виводиться з плода із сечею. Ці спостереження вказують на те, що нормальний ріст плода має обмежуючий анаболічний потенціал. Розумно припустити, що це еволюційна адаптація має мету запобігати пологовій травмі матері та плода, включаючи смерть надмірно великого плода, а також надмірному стресу під час пізньої вагітності для матері через надмірно високу потребу в поживних речовинах і кисні завеликого плода та його плаценти.

Розділ 2

ПАТОГЕНЕЗ ГЕСТАЦІЙНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) характеризується непереносимістю вуглеводів різного ступеня тяжкості з початком або першим виявленням під час вагітності. Це визначення застосовується незалежно від того, чи є потреба в інсуліні, чи вона зникає після вагітності та не стосується вагітних пацієнток із раніше діагностованим діабетом.

Хоча фізіологічно вагітність є станом непереносимості вуглеводів, лише у невеликої частини жінок (3–5 %) розвивається ГЦД. З настанням вагітності зростаюча стійкість тканин до інсуліну створює потребу в більшій кількості інсуліну. У переважної більшості жінок потреби в інсуліні задовольняються легко, тому підтримується баланс між інсулінорезистентністю та надходженням інсуліну. Однак якщо резистентність стає домінуючою внаслідок порушення секреції інсуліну, розвивається гіперглікемія, переважно у другій половині вагітності, при цьому інсулінорезистентність прогресивно зростає до пологів і у більшості випадків швидко зникає.

Досі існують суперечки щодо скринінгу та діагностики ГЦД. Перебіг більшості випадків непереносимості вуглеводів є безсимптомним і може бути виявлений лише за допомогою скринінгових провокаційних тестів. На практиці діагноз ГЦД базується на скринінгу великої кількості зовні здорових вагітних.

Як і ЦД-1, ГЦД пов'язаний як з резистентністю до інсуліну, так і з порушенням його секреції. Ці два захворювання також мають однакові фактори ризику, відповідну поширеність у певній популяції та однакову генетичну сприйнятливність. Отже, вони вважаються етіологічно нечіткими, коли одне передує іншому.

У цьому розділі буде обговорено розвиток інсулінорезистентності під час вагітності, зв'язок впливу гормонів та факторів з інсулінорезистентністю, інсуліновою сигнальною системою під час нормальної вагітності й ускладненої діабетом та метаболічними предикторами діабету.

2.1. Інсуліночутливість і резистентність під час вагітності

Більшість жінок із ГЦД мають β -клітинну дисфункцію, яка виникає на тлі хронічної інсулінорезистентності. Як зазначалося раніше, вагітність зазвичай викликає досить виражену резистентність до інсуліну. Ця фізіологічна

резистентність до інсуліну також виникає у жінок із ГЦД. Однак це відбувається на тлі хронічної інсулінорезистентності, до якої частково додається інсулінорезистентність вагітності. Як наслідок, вагітні з ГЦД, як правило, мають навіть більшу резистентність до інсуліну, ніж здорові вагітні.

Клітинні механізми, що лежать в основі інсулінорезистентності під час нормальної вагітності та вагітності з діабетом, достеменно невідомі. Вимірювання концентрації інсуліну натщесерце та обчислення співвідношення інсулін / глюкоза натщесерце можуть забезпечити якісну, але не кількісну оцінку чутливості до інсуліну. У невагітних пацієнок для отримання кількісних даних про дію інсуліну використовують гіперінсулінемічні-еуглікемічні компласи та аналіз мінімальної моделі внутрішньовенних тестів на толерантність до глюкози. Така модель надає дані про інфузію глюкози, необхідну для підтримки еуглікемії під час постійної інфузії інсуліну. Однак її використання під час вагітності обмежене через зміну співвідношення між звичайними показниками розміру тіла, такими як загальна маса тіла та площа поверхні тіла. Встановлено, що чутливість до інсуліну знижується у вагітних із ожирінням на 47 % і на 56 % вагітних з нормальним ІМТ. Відмінності в чутливості всього організму до інсуліну, як правило, невеликі у третьому триместрі через помітний вплив самої вагітності на інсулінорезистентність. Тим не менш, точні та прямі вимірювання чутливості до інсуліну, застосовані протягом третього триместру, виявили у жінок із ГЦД надмірну стійкість до здатності інсуліну стимулювати утилізацію глюкози.

2.2. Вплив гормонів на нормальну вагітність та ускладнену діабетом

Кількість репродуктивних гормонів збільшується під час вагітності. Більшість із них сприяють резистентності до інсуліну та змінюють функцію β -клітин.

2.2.1. Естроген, прогестерон, кортизол

На ранніх термінах вагітності і прогестерон, і естроген підвищуються, але їх вплив на активність інсуліну врівноважується. Прогестерон викликає резистентність до інсуліну, тоді як естроген діє захисно.

Зниження рівня жіночих стероїдних гормонів призводить до зменшення чутливості до інсуліну. Підвищення чутливості до інсуліну в ранніх термінах вагітності, коли концентрація 17- β -естрадіолу та прогестерону в плазмі крові

низька, може бути наслідком впливу 17- β -естрадіолу. Однак в пізні терміни вагітності 17- β -естрадіол може служити антагоністом ефекту прогестерону, зменшуючи чутливість до інсуліну.

Рівень кортизолу зростає від початку до кінця вагітності втричі порівняно з невагітним станом.

2.2.2. Пролактин

Під час вагітності рівень пролактину у матері підвищується в 7–10 разів. Дослідження показали, що β -клітини острівців підшлункової залози під дією пролактину індукує збільшення секреції інсуліну. Отже базальна концентрація інсуліну та відповідь на рівень глюкози є більшими у жінок з гіперпролактинемією, ніж у здорових. Ці відмінності в метаболізмі глюкози помітно зменшуються в ранньому післяпологовому періоді.

2.2.3. Плацентарний лактоген людини

Плацентарний лактоген людини безпосередньо регулює функцію острівцевих клітин і є основним гормоном, відповідальним за збільшення функції острівців, що спостерігається під час нормальної вагітності. Його рівень підвищується на початку другого триместру, спричиняючи зниження фосфорилування субстрату рецептора інсуліну (IRS)-1 і глибоку резистентність до інсуліну.

2.2.4. Лептин

Лептин – це білок, який кодується геном ожиріння *ob/ob*, що секретується адипоцитною тканиною. Він може модулювати витрати енергії шляхом прямої дії на гіпоталамус. Концентрація інсуліну та лептину натще тісно корелює з кількістю жиру в організмі, що робить лептин хорошим маркером ожиріння та резистентності до інсуліну. Оскільки рецептори до лептину знаходяться в скелетних м'язах, печінці, підшлунковій залозі, адипоцитах, матці та плаценті, він може бути відповідальним за периферичну та центральну резистентність до інсуліну. Зниження концентрації лептину викликано втратою маси і голодуванням, а підвищення збільшенням маси та гіперінсулінемією.

Рівень лептину значно підвищується під час вагітності, особливо протягом другого та третього триместрів, і ця зміна узгоджується зі змінами запасів жиру у матері та її метаболізму глюкози. Пов'язане з вагітністю підвищення лептину

в плазмі крові матері може бути наслідком підвищення регуляції синтезу лептину в адипоцитах за наявності зростаючої інсулінорезистентності та гіперінсулінемії у другій половині вагітності. Лептин безпосередньо впливає на чутливість всього організму до інсуліну, регулюючи ефективність опосередкованого інсуліном метаболізму глюкози скелетними м'язами та шляхом регуляції гліюконеогенезу в печінці, а також має значний пригнічуючий ефект на секрецію інсуліну. Крім того, підвищена концентрація лептину в пуповині була виявлена у плодів з макросомією у вагітних жінок без діабету.

2.3. Інші фактори, що впливають на гестаційний цукровий діабет

2.3.1. Фактор некрозу пухлини- α

Фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α) бере участь у регуляції метаболізму глюкози та ліпідів і резистентності до інсуліну. Низка досліджень підтвердила, що TNF- α бере участь у патогенезі резистентності до інсуліну при ЦД-2 та ГЦД. Зміна чутливості до інсуліну від першого до третього триместру вагітності корелює з поступовим підвищенням рівня TNF- α , який у свою чергу корелює зі зміною маси тіла вагітної.

2.3.2. Адреномедулін

Адреномедулін – нещодавно відкритий гіпотензивний пептид, який бере участь у системі регуляції інсуліну і відіграє певну роль у модифікації діабету під час вагітності. Загальна концентрація адреномедуліну є вищою в амніотичній рідині під час вагітності з цукровим діабетом, що запобігає надмірному звуженню плацентарних судин.

2.3.3. Адипонектин

Адипонектин – це гормон жирової тканини, який є специфічним білком плазми, що виділяється адипоцитами. Це може сприяти регуляції метаболізму глюкози та ліпідів. Адипонектин зменшує вироблення глюкози в печінці та резистентність до інсуліну шляхом посилення окислення жирних кислот. Адипонектин також пригнічує секрецію TNF- α жировою тканиною, фактор, який сприяє резистентності до інсуліну. Дослідження показали, що рівні адипонектину в сироватці крові є нижчими у пацієток з ожирінням та ЦД-2 й знижується із прогресуванням ожиріння та резистентності до інсуліну. Адипонектин підвищує

чутливість до інсуліну шляхом посилення β -окислення вільних жирних кислот і зниження внутрішньоклітинної концентрації тригліцеридів.

Рівень адипонектину пуповинної крові позитивно корелює з масою при народженні, а низька концентрація адипонектину в плазмі крові жінки навіть на ранніх термінах вагітності може бути пов'язана з подальшим розвитком ГЦД.

2.4. Функція β -клітин підшлункової залози при нормальній вагітності та гестаційному цукровому діабеті

Інсулін є основним гормоном, що контролює концентрацію глюкози в крові. Найчастіше оцінка функції β -клітин проводиться шляхом вимірювання концентрації інсуліну натще або реакції на інфузію глюкози. Інсулін у плазмі крові натще зростає поступово під час вагітності – у третьому триместрі рівень інсуліну вдвічі вищий, ніж до вагітності. Пацієнти з ГЦД мають рівні інсуліну натще однакові або вищі, ніж у жінок з вагітністю без діабету. Найвищі рівні спостерігаються у жінок із ожирінням та ГЦД.

Під час нормальної вагітності толерантність до глюкози, введеної перорально та внутрішньовенно, лише незначно погіршується, незважаючи на зниження чутливості до інсуліну. Основним механізмом, відповідальним за цей процес, є поступове збільшення секреції інсуліну β -клітинами. Фактором, що сприяє підвищенню секреції інсуліну під час вагітності, є збільшення маси β -клітин, поєднання гіперплазії та гіпертрофії (рис. 3). Збільшення маси β -клітин може сприяти збільшенню концентрації інсуліну натще, незважаючи на нормальну або знижену концентрацію глюкози натще на пізніх термінах вагітності та посилення реакції інсуліну на рівень глюкози під час вагітності (у два-три рази вище, ніж у невагітних).

При ГЦД реакція інсуліну на надходження глюкози знижується порівняно з вагітними жінками без діабету, що свідчить про дефект β -клітинної відповіді. Після закінчення вагітності з ГЦД структура та функція β -клітин підшлункової залози залишається зміненою, що створює умови для розвитку ЦД-2 (рис. 4).

Деякі пацієнтки з ГЦД (< 10 %) демонструють ознаки аутоімунітету відносно β -клітин (аутоантитіла до інсуліну та антитіла до β -клітин). Мутації в гені глюкокінази виникають не більше ніж у 5 % пацієнтів із ГЦД.

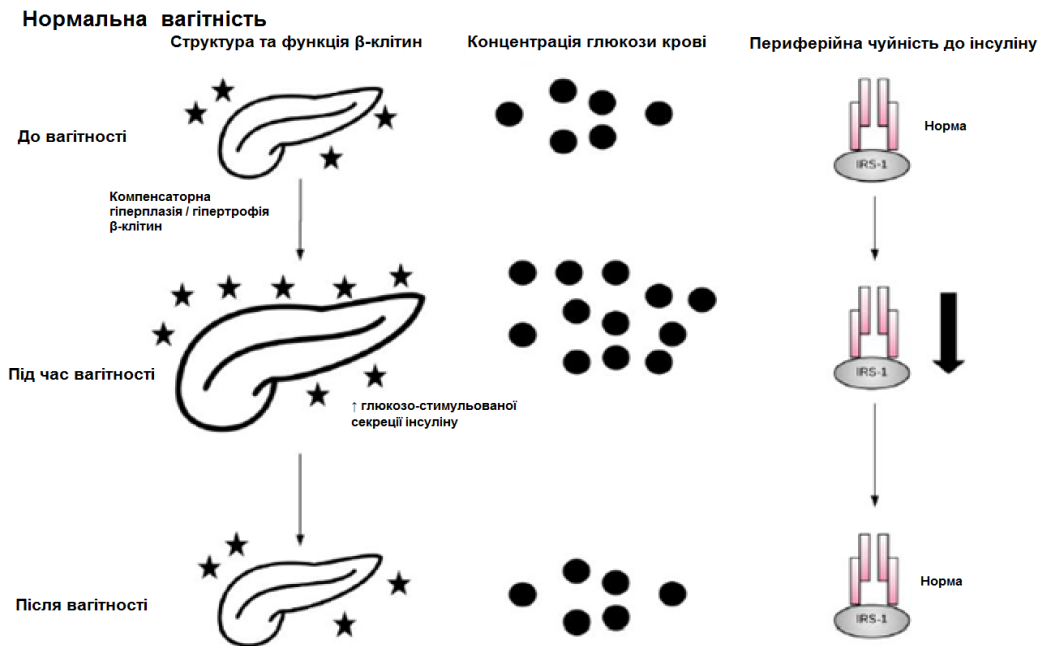


Рис. 3. Чутливість клітин, глюкози в крові та інсуліну під час нормальної вагітності

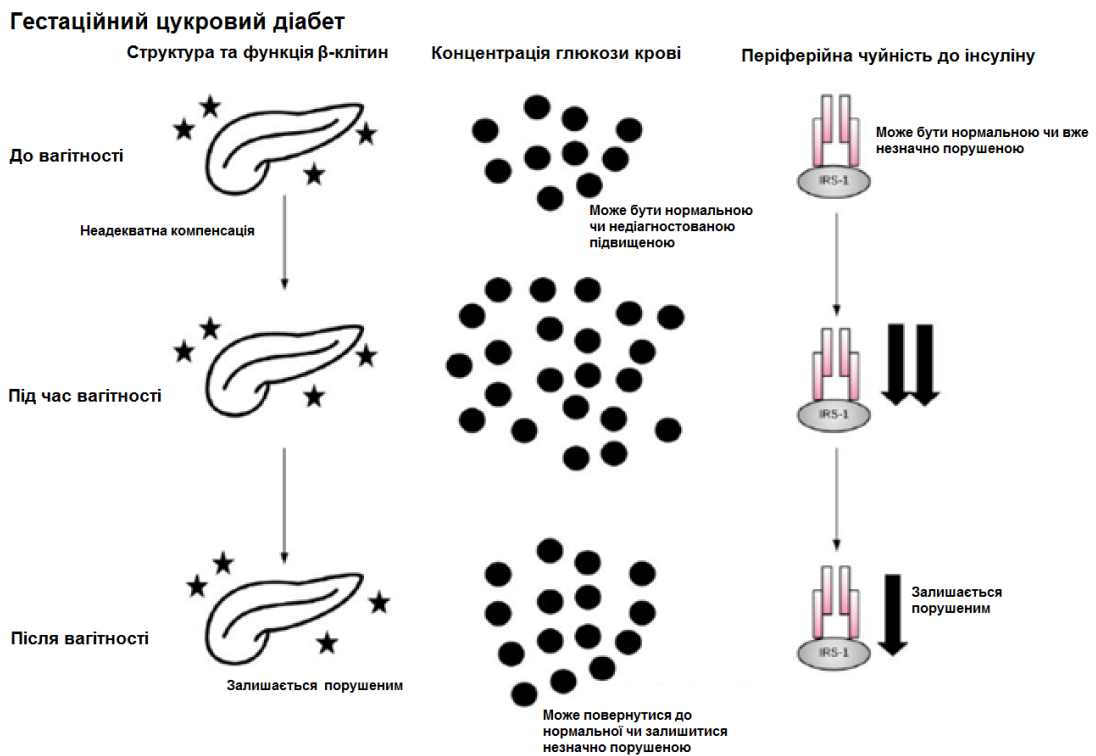


Рис. 4. Чутливість клітин, глюкози в крові та інсуліну при ГЦД

2.5. Генетика, імунологія та гестаційний цукровий діабет

Спостереження за жінками з ГЦД в анамнезі показало, що протягом 10–11 років 60 % з них мають порушення толерантності до глюкози (ПТГ) або ЦД-2, але поширеність ПТГ або ЦД-2 у їхніх батьків не перевищує популяційну, що свідчить про полігенну спадковість або вплив середовища. Однак було визначено, що сімейний анамнез вагітних з ГЦД ускладнений ЦД-2 переважно з боку матері–бабусі, а не батька–дідуся.

Розділ 3

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Плацента є перехідним органом плода, призначеним для забезпечення обміну поживними речовинами та газами між матір'ю та плодом. Розвиток і функціонування плаценти реагують на середовище як матері, так і плода, адаптуючи анатомічні та функціональні характеристики до клінічних умов як матері, так і плода. Таким чином, короткий опис нормальних етапів розвитку плаценти є важливим для розуміння метаболічних порушень, які відіграють роль цукрового діабету на плаценті.

3.1. Розвиток плаценти

Під час процесу імплантації бластоциста прикріплюється та імплантується у стінку матки завдяки здатності полярного трофобласта. На початку цього процесу існує єдиний тип трофобласта – синцитіотрофобласт. Після імплантації бластоцисти крок за кроком розвивається плацента: кілька заповнених рідиною ділянок утворюють полярний синцитіотрофобласт, об'єднуючись у так звані лакунарні простори. Синцитіотрофобласт, що залишився, відкриває шлях для розвитку плацентарного ворсинчастого дерева, тоді як лакунарні простори передують розвитку міжворсинчастого простору. Тим часом серцевина другого типу трофобласта (цитотрофобласта) проникає в синцитіотрофобласт, що призводить до утворення первинних плацентарних ворсинок. Плацентарне ворсинчасте дерево прогресує за допомогою повторюваного процесу: проростання трофобласта формує первинні ворсинки, вторгнення мезобластів формує вторинні ворсинки, які містять мезенхімальний стрижень, а ангиогенез формує третинні ворсинки, які виникають, коли гемопоетичні клітини розвиваються в мезенхімі.

Ворсинки плаценти плавають у материнській крові, яка змочує міжворсинчастий простір. Кожна ворсинка містить синцитіотрофобластичний шар, цитотрофобластичний шар, пухку сполучну тканину (stroma ворсинок) і фетальні капіляри, вистелені ендотелієм. Ці шари разом утворюють плацентарний бар'єр, через який відбуваються взаємозаміни між матір'ю та плодом (рис. 5).

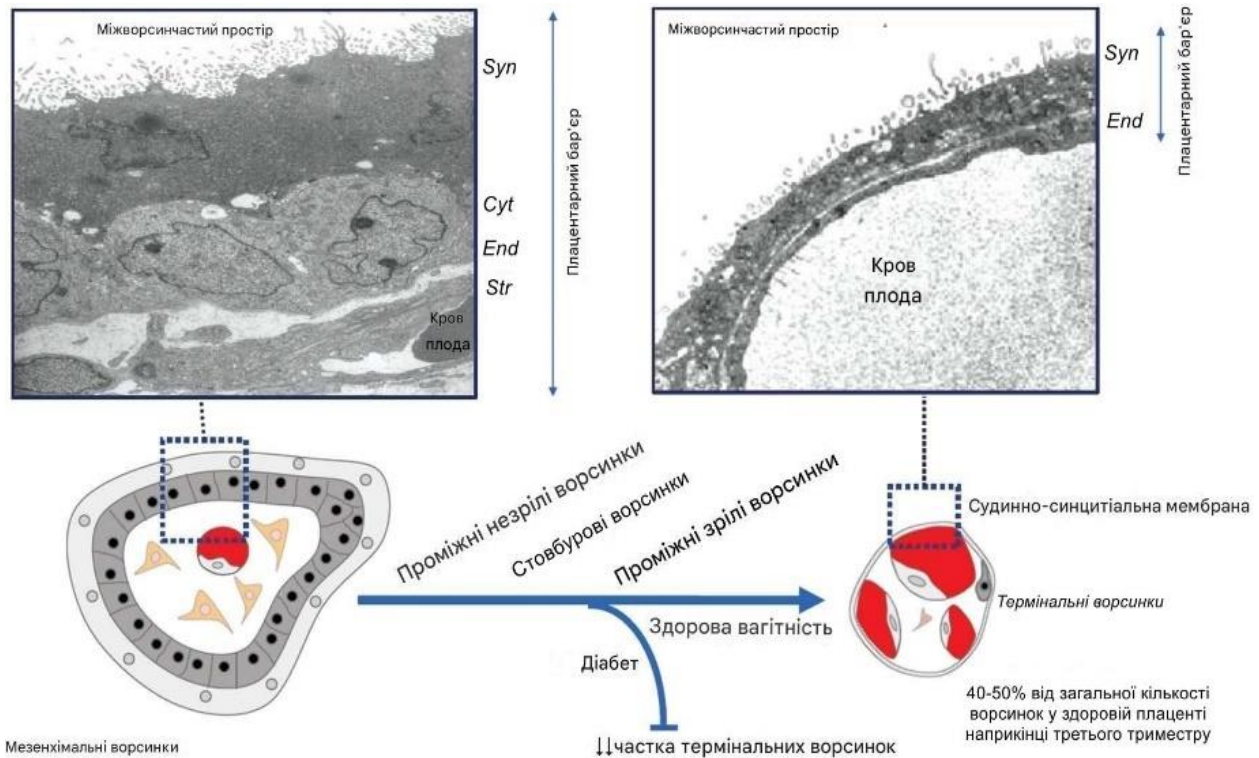


Рис. 5. Плацентарний бар'єр під час вагітності.

Скорочення: *End* – ендотелій капілярів ворсинчастих судин; *Cyt* – цитотрофобласт; *Str* – строма; *Syn* – синцитіотрофобласт

На ранніх термінах вагітності основним типом ворсинок плаценти є мезенхімальні ворсинки. На *рис. 5* ліворуч схема та зображення електронної мікроскопії показують, що два шари трофобласта утворюють стінку мезенхімальних ворсинок: синцитіотрофобласт і цитотрофобласт. Капіляри з кровообігу плода розподіляються в стромі всередині ворсинок. Всі ці структури утворюють плацентарний бар'єр. Дозрівання плацентарного ворсинчастого дерева під час вагітності призводить до утворення різних типів ворсинок. У міру розвитку вагітності структура ворсинок змінюється. Термінальні ворсинки є основним типом ворсинок наприкінці третього триместру вагітності. Вони являють собою підтип плацентарних ворсинок з найвищою здатністю до материнсько-плодових взаємозамін. У термінальних ворсинках плацентарний бар'єр дуже тонкий, як показано на схемі та електронно-мікроскопічних зображеннях праворуч. Плацентний бар'єр є найтоншим і складається з тонкого шару синцитіотрофобласту та ендотелію капілярів плода. Цей тонкий шар називається «васкуло-синцитіальна мембрана». Діабет може впливати на розвиток плацентарного ворсинчастого дерева, що призводить до зменшення частки термінальних ворсинок і збільшення товщини плацентарного бар'єра.

Протягом усієї вагітності ріст і дозрівання плаценти спрямовані на зменшення товщини згаданого вище бар'єра, зменшення відстані між капілярами плода, розташованими в стромі ворсинок, і материнською кров'ю, розташованою у міжворсинчастому просторі (див. рис. 5). З прогресуванням вагітності цитотрофобласт ворсинок поступово зникає зі стінок ворсинок. Тим часом розвиваються розгалужені структури, що створює різні підтипи плацентарних ворсинок. Наприкінці цього процесу плаценту утворюють п'ять типів ворсинок: мезенхімальні, незрілі проміжні, стовбурові, зрілі проміжні ворсинки та кінцеві. Мезенхімальні та незрілі проміжні ворсинки утворюють ранне ворсинчасте дерево, тоді як стовбурові, зрілі проміжні та кінцеві ворсинки є основними компонентами зрілої плаценти. Стовбурова ворсинка ділиться на 3–5 зрілих проміжних ворсинок, які далі розгалужуються на 10–12 кінцевих ворсинок. Останні являють собою кінцеві гілки дерева та основний компонент доношеного плацентарного ворсинчастого дерева. Дійсно, цей процес розвитку ворсинок і диференціації покращує материнсько-плодові взаємообміни. Цукровий діабет може впливати на цей процес, призводячи до порушення розвитку та дозрівання ворсинок плаценти (див. рис. 5).

Нормальна доношена плацента має 60–70 розгалужених структур, які називаються плодовими часточками, які згруповані в материнські сім'ядолі (котиледони). Кожен котиледон являє собою перфузійну камеру, до якої спіральні артерії доставляють материнську кров, що декантує в міжворсинчастих просторах. Переважна більшість ворсинок плаценти плавають у міжворсинчастому просторі. Однак на ранній стадії плацентації деякі ворсинки не плавають, а служать як якірні структури, фіксуючи плаценту до материнської децидуальної оболонки. У цих якірних ворсинках внутрішні цитотрофобластичні клітини вторгаються та перевищують зовнішній синцитіотрофобластичний шар, досягаючи материнських децидуальних тканин та утворюючи цитотрофобластичні якірні колонки. Після цього деякі цитотрофобластичні клітини залишають якірну колонку та диференціюються в екстраторсинчастий трофобласт – спеціалізований тип клітин, що демонструють інвазивний фенотип. Ці клітини мігрують у материнській децидуальній оболонці, досягаючи спіральних артерій. Екстраторсинчастий

трофобласт, який досягає спіральних артерій, називається ендovasкулярним трофобластом. Він руйнує стінку материнських судин і дозволяє артеріям адаптуватися до вагітності: спіральні артерії таким чином стають маломускуляризованими та низькоомними судинами зі втратою скоротливості та безперервним кровотоком. Ці артеріальні трансформації мають вирішальне значення для фізіологічного перебігу вагітності. Цукровий діабет може впливати на згадані вище зміни спіральних артерій.

3.2. Надходження поживних речовин від матері до плода через плаценту при діабеті

Щоб забезпечити відповідність наявності поживних речовин у матері та росту плода, плацента діє як «датчик поживних речовин», обмежуючи ріст, коли харчування недостатнє, і прискорюючи ріст при його надлишку. Глюкоза є основною поживною речовиною та джерелом енергії для плода. Тому діабет може перешкоджати нормальному розвитку плаценти. Оскільки плід не здатний синтезувати ендogenous глюкозу, він значно залежить від надходження її через плаценту. Поглинання глюкози плацентою відбувається за градієнтом концентрації від матері до плода і сприяє роботі GLUT. При цукровому діабеті збільшення потоку глюкози в основному зумовлене градієнтом концентрації від матері до плода. Збільшене надходження глюкози також пов'язане з модифікаціями розташування, експресії та активності GLUT у плаценті як при гестаційному, так і при передгестаційному цукровому діабеті, що супроводжується надмірним харчуванням плода. Незважаючи на тип і тривалість діабету, материнська гіперглікемія є спільною основою для аномального розвитку як плода, так і плаценти.

Інсулін є потужним фактором росту та вирішальним метаболічним регулятором. Внутрішньоутробне надлишкове харчування є сильним стимулом для вироблення інсуліну у плода з раннього терміну вагітності. Фетальний інсулін сприяє поглинанню глюкози, підвищуючи градієнт рівня глюкози від матері до плода – це явище, яке описується як «крадіжка глюкози». Крім того, збільшення поглинання глюкози призводить до посилення адипогенезу, тому фетальна гіперінсулінемія посилює накопичення жиру у плода. Усі ці події не лише змінюють масу плода, але й впливають на деякі особливості плаценти.

Дійсно, під час вагітності при цукровому діабеті плацента реагує на надмірне харчування плода декількома змінами / адаптаціями. Найбільш послідовною ознакою плаценти є збільшення її маси від нормальної середньої при доношеній плаценті $\sim 470,0$ до понад $600,0$, що спостерігається при усіх типах діабету (тобто і прегестаційному, і гестаційному). Надмірна маса плаценти є результатом збільшення ворсинчастої тканини, строми та міжворсинчастих проміжків, а також збільшення кількості сім'ядолей, що призводить до стану, який називається «плацентомегалія» (рис. 6).

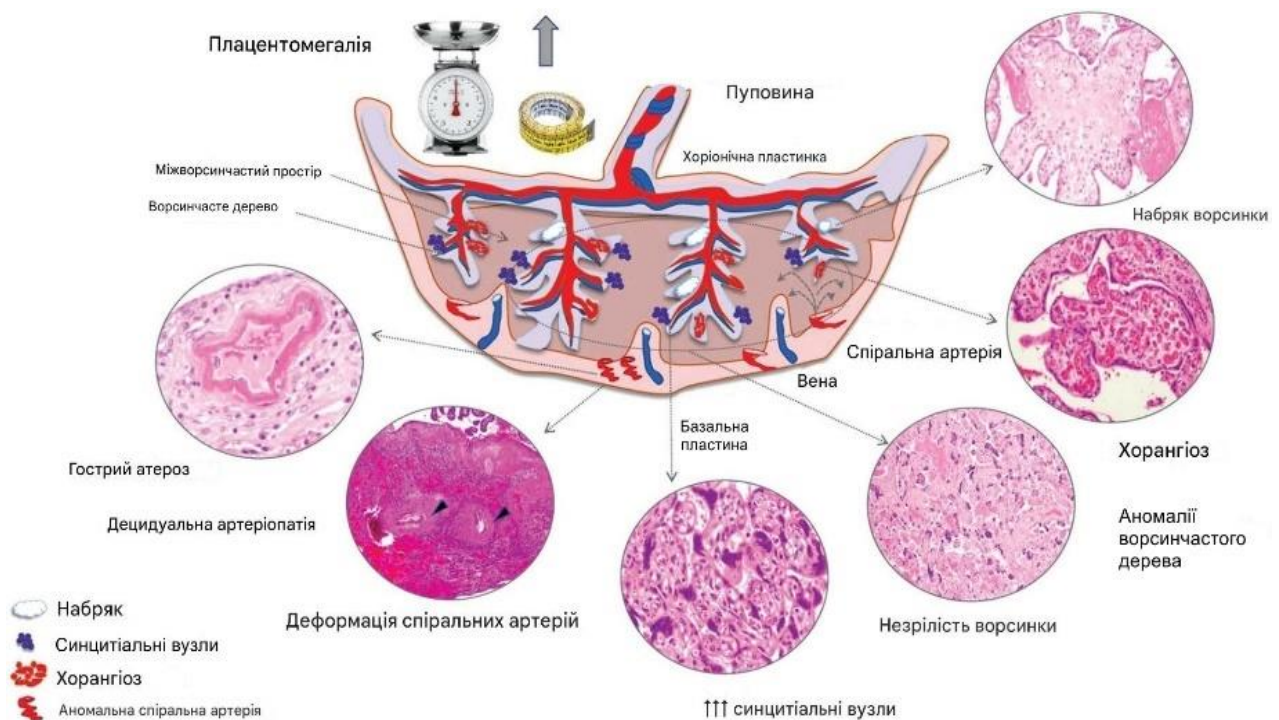


Рис. 6. Характеристики плаценти при вагітності, ускладненій діабетом

Діабет збільшує як масу, так і розмір плаценти. Це макроскопічно очевидне надмірне зростання плаценти (а саме «плацентомегалія») пов'язане з її мікроскопічними змінами. Основні гістопатологічні порушення плаценти узагальнено в колах, які показують гематоксилін-еозинові ділянки набряку ворсинок, їх незрілість, хорангіоз і збільшення кількості синцитіальних вузлів. Аномалії ремоделювання спіральних артерій також можуть впливати на плаценту під час вагітності з діабетом, демонструючи децидуальну артеріопатію з м'язовими спіральними артеріями (головками стрілок) з атерозом або без нього. Необхідно звернути увагу на фібриноїдний некроз артеріальної стінки в ураженій атерозом судині.

Збільшення розміру та маси плаценти відбувається пропорційно ступеню гіперглікемії. Діабетичне середовище спочатку посилює ріст плаценти, а потім сприяє прискоренню росту плода шляхом збільшення транспорту глюкози та поживних речовин до нього. Однак і при прегестаційному, і при гестаційному діабеті може спостерігатися нижче співвідношення маси плода до плаценти (F/P) порівняно з цими показниками при вагітності без діабету. Співвідношення маси F/P використовується для оцінки функції плаценти, вказуючи, як плацента може адаптуватися до потреб плода в поживних речовинах. Концептуально співвідношення маси F/P виражає ефективність функції плаценти як накопичена кількість маси тіла плода на грам плаценти. Парадоксально, але великі плаценти, як правило, менш ефективні, ніж менші, що свідчить про більш успішну адаптацію в останніх. Було припущено, що випадки з хорошим контролем глікемії здатні підтримувати нормальне співвідношення маси F/P з нормальною ефективністю плаценти на відміну від неконтрольованого глікемічного статусу. Збільшена діабетична плацента реагує на гіперінсулінемію плода накопиченням надлишку глюкози, яка не метаболізується плодом, а збільшує накопичення глікогену та тригліцеридів.

3.3. Постачання кисню від матері до плода через плаценту при вагітності, ускладненій діабетом

ЦД може впливати на газообмін матері та плода аналогічно змінам надходження поживних речовин. Глікозилювання гемоглобіну погіршує передачу кисню від матері до плода: спорідненість глікозилюваного гемоглобіну з киснем приблизно в 10 разів вища, що призводить до зниження доставки кисню до міжворсинчастого простору. Вміст кисню в кровотоці плода залежить від концентрації гемоглобіну, рівня гематокриту та відсотка насичення гемоглобіну. У новонароджених при вагітності на тлі діабету часто спостерігається підвищення гематокриту. Це пов'язано з гіперінсулінемією плода, яка підвищує рівень еритропоетину (ЕРО), стимулює ріст еритроїдних клітин-попередників і збільшує синтез гемоглобіну. Усі ці аспекти пояснюють метаболічно індукований дефіцит кисню, який впливає на плаценту і плід при вагітності, ускладненій діабетом. У багатьох дослідженнях було виявлено, що насичення

киснем і вміст кисню були значно нижчі в пупковій вені вагітних з гестаційним діабетом порівняно з нормальними вагітностями, а рівень ЕРО – вищий. Еритропоетин не проникає через плацентарний бар'єр; отже, фетальний рівень ЕРО відображає власне вироблення плода. Підвищений рівень ЕРО в крові пуповини свідчать про гіпоксичний статус плода. Посилюється еритропоез, що призводить до збільшення кількості ядерних еритроцитів, як це спостерігається у діабетичних плацентах. Збільшення кількості ядерних еритроцитів у плода є маркером його хронічної гіпоксемії (рис. 7).

Гіперглікемія та гіперінсулінемія стимулюють основний метаболізм плода, що призводить до збільшення споживання кисню. Інсулін має кілька потужних ефектів від збільшення жирової тканини плода до посилення пуповинного кровопостачання печінки, що закінчується прискоренням метаболізму плода. Цей стан створює дисбаланс між потребою в кисні та надходженням від плаценти, потенційно активуючи порочне коло плацентарних розладів. Зміни плаценти під час вагітності, ускладненої ЦД, починаються як адаптаційна реакція на прискорений метаболізм плода, але в міру того, як змінене середовище діабету триває, зміни плаценти можуть стати небезпечними, збільшуючи ризик гіпоксії плода (рис. 7).

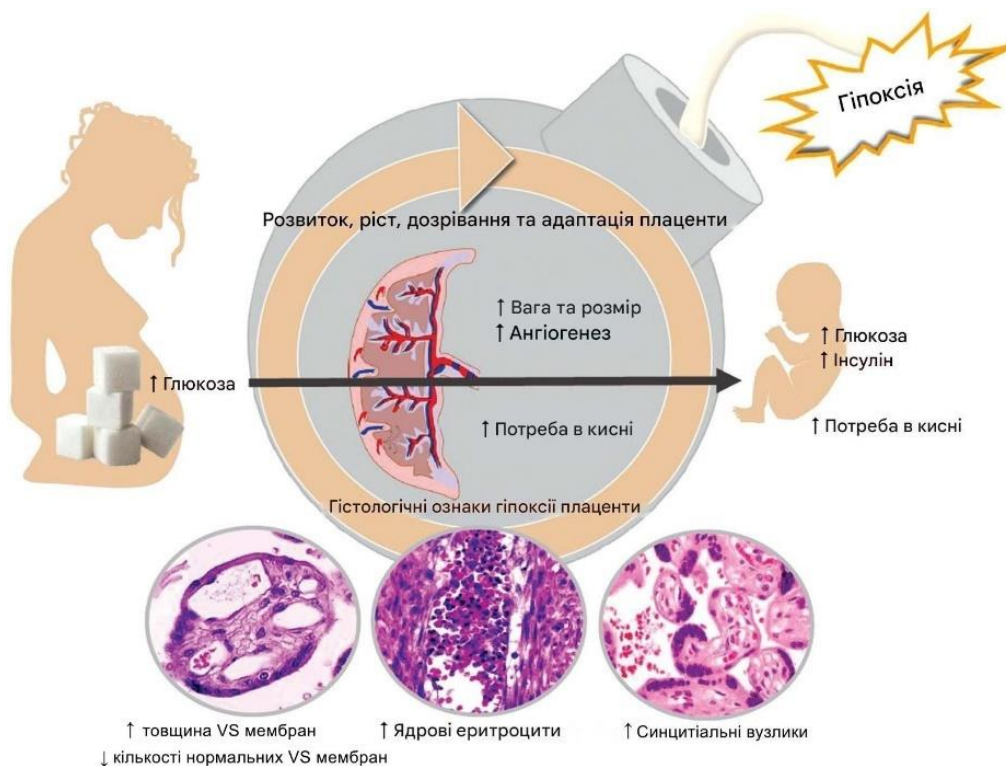


Рис. 7. Порочне коло метаболічних порушень і плацентарних характеристик при діабеті

Збільшення передачі глюкози від матері до плода викликає гіперінсулінемію плода, що у свою чергу призводить до збільшення потреби в кисні. Плацентарна (неправильна) адаптація до цього дисметаболічного середовища демонструє збільшення кількості ядерних еритроцитів та синцитіальних вузлів, зменшення кількості та збільшення товщини васкуло-синцитіальних (VS) мембран. Загалом ці зміни призводять до парадоксального підвищеного ризику гіпоксії плода, коли надходження поживних речовин не забезпечується аномальною діабетичною плацентою.

При вагітності, ускладненій діабетом, виявлено зв'язок між фетоплацентарною гіпоксією з судинним порушенням трансформації спіральних артерій. Жінки з ретинопатією та нефропатією як ускладненням ЦД-1 демонструють найсильнішу кореляцію між аномальною плацентарною швидкістю кровотоку та несприятливими наслідками вагітності. Плацента у жінок із цукровим діабетом та гіпертензією (хронічною та/або накладеною преєклампсією) демонструє неповну інвазію та заміну спіральних артерій екстраворсинчатими трофобластами. Якщо у плода спостерігається гіперглікемія та гіперінсулінемія, поріг, за яким плацентарне постачання та потреби плода не задовольняються, є ще нижчим, що призводить до поганих результатів вагітності.

3.4. Гістологічні особливості плаценти у вагітних, хворих на цукровий діабет

Немає специфічних плацентарних особливостей, патогномонічних для ЦД. Крім того, ЦД під час вагітності може бути пов'язаний з декількома іншими станами, що створює проблеми для визначення незалежного зв'язку між гістопатологією плаценти та діабетом. По-перше, кілька супутніх захворювань можуть взаємодіяти під час вагітності на тлі ЦД, наприклад ожиріння, гіпертонічні розлади та аномалії розвитку плода, і всі вони потенційно можуть впливати на плаценту. По-друге, діабет може бути прегестаційним або гестаційним з різним впливом на розвиток плаценти як за часом, так і за ступенем тяжкості. Однак деякі гістологічні зміни плаценти спостерігаються під час вагітності з діабетом незалежно від його підтипу. Основні аномалії плаценти на тлі діабету показані на *рис. 8*.

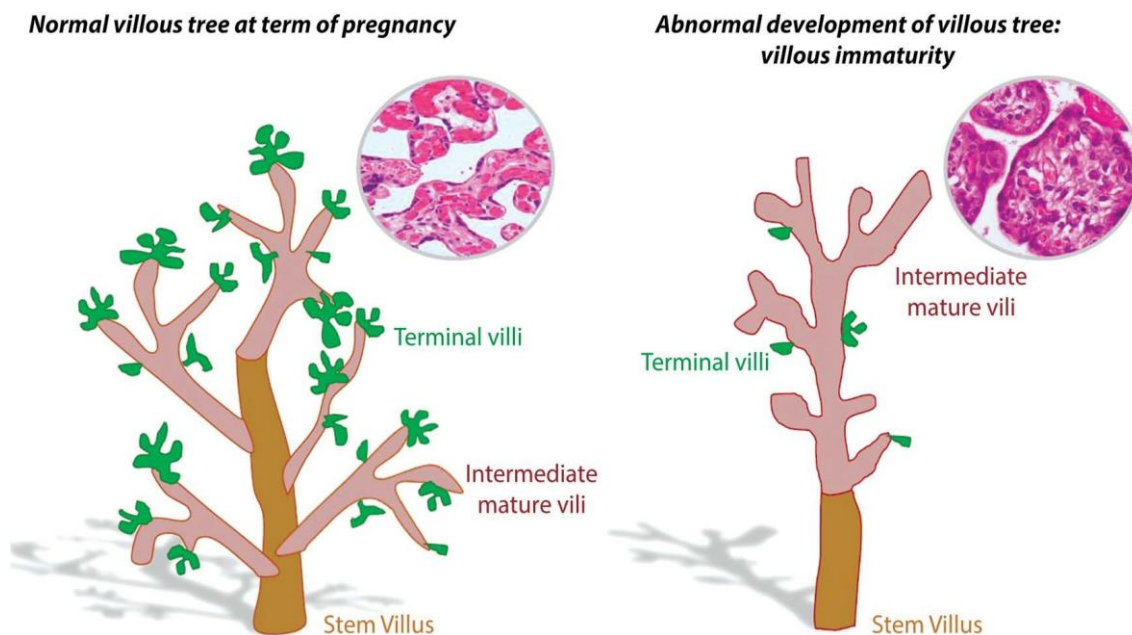


Рис. 8. Незрілість плаценти при діабеті

3.4.1. Незрілість ворсинок

Нормальний розвиток ворсинок у третьому триместрі призводить до зрілого плацентарного ворсинчастого дерева, що містить велику кількість кінцевих ворсинок. Термінальні ворсинки характеризуються розширеними синусоїдальними капілярами, вкритими дуже тонкою васкуло-синцитіальною мембраною, яка складається зі синцитіотрофобласту та ендотелію капілярів, розділених спільною базальною мембраною. Надзвичайно тонкий плацентарний бар'єр кінцевих ворсинок робить їх найефективнішими структурами для взаємодії матері та плода.

Навпаки, в діабетичній плаценті зазвичай спостерігається незрілість ворсинок. Ця аномальна гістопатологічна знахідка характеризується меншою кількістю термінальних ворсинок для гестаційного віку і наявністю монотонної популяції ворсинок із потовщеною базальною мембраною, безперервним шаром цитотрофобласта та центральним розташуванням капілярів (див. рис. 8). Ці характеристики повторюють гістологію, що спостерігається на ранніх термінах вагітності. За цієї умови потовщується бар'єр для обміну поживними речовинами та киснем між матір'ю та плодом. Незрілість ворсинок може спричинити хронічну гіпоксемію плода через збільшену дифузійну відстань, розташовану між капілярами ворсинок плода та кров'ю матері в міжворсинчастому просторі. Крім того, аномалія розвитку ворсинчастого дерева, що спостерігається в діабетичних плацентах, пов'язана зі збільшенням кількості синцитіальних

вузлів, визначених як агрегати синцитіальних ядер на трофобластній поверхні. Збільшення кількості синцитіальних вузлів пов'язане з плацентарною гіпоксією та мальперфузією. Таким чином, зміни плаценти під впливом ЦД можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком перинатальної смертності.

Частим ефектом високого рівня глюкози є зміна розвитку ворсинчастого дерева. У таких випадках при доношеній вагітності частка кінцевих ворсин нижча, ніж очікувалося, зі збільшеною часткою проміжних зрілих мезенхімальних ворсинок. Ці ознаки ворсинчастого дерева за зовнішнім виглядом нагадують плаценту на більш ранньому терміні вагітності, тому це називають «незрілістю плаценти». У розрізах з окраскою гематоксилін-еозином необхідно звернути увагу на відмінності між кінцевими зрілими та проміжними незрілими ворсинками. Перші складаються з капілярів, часто розширених у синусоїди та вкритих тонким шаром синцитіотрофобласту, утворюючи судинно-синцитіальні мембрани; проміжні незрілі ворсинки складаються з пухкої строми з кількома дрібними периферичними судинами і капілярами.

3.4.2. Ворсинчастий набряк

Набряк ворсинок визначається як накопичення рідини в інтерстиції ворсинок із порушенням нормальної інтраворсинчастої цитоархітектури (див. *рис. 8*). Справжній механізм, що призводить до набряку ворсинок, досі невідомий. Підвищена присутність мукополісахаридних відкладень спостерігалася у випадках, уражених набряком ворсинок. Ці відкладення складаються в основному з молекул гіалуронової кислоти та глікозаміноглікану, здатних утримувати воду. Крім того, у набряклих ворсинках спостерігалася посилена експресія водного каналу аквапорину 9, що також свідчить про механізм, пов'язаний із накопиченням рідини в діабетичній плаценті. Незалежно від основної причини, наявність набряклої строми ворсинок корелює зі зниженою плацентарною функцією.

3.4.3. Хорангіоз

У ворсинках плаценти міститься невелика кількість судин, зазвичай до 5 капілярів у 10 мікроскопічних полях. Хорангіоз (гіперваскуляризація) – це наявність аномально великої кількості судин, більше 10 капілярів у більш ніж 10 кінцевих ворсинках, розкиданих навколо кількох ділянок плаценти.

Справжній механізм, що призводить до утворення підвищеної щільності капілярів у термінальних ворсинках, досі невідомий. Проте певна роль в ньому відводиться довготривалій гіпоксії в умовах гіперінсулінемічного середовища. В умовах діабету гіперінсулінемія та гіпоксія посилюють васкуляризацію, активуючи фактор росту ендотелію судин (VEGF).

Гіпоксія, гіперінсулінемія та хорангіоз взаємодіють у замкнутому колі, де материнська гіперглікемія спричиняє як зміни плаценти, так і метаболічні зміни з гіперінсулінемією плода. Остання підвищує потреби плода, що призводить до посилення аеробного метаболізму. Підвищена потреба плода в кисні призводить до зміни розвитку ворсинок плаценти. Як аномалії плаценти, так і підвищене споживання кисню можуть призвести до хронічної гіпоксії плода. Дослідження також спостерігали у випадках хорангіозу ворсинок плаценти високу експресію маркерів окисного стресу та синтез прозапальних цитокінів.

Усі ці аспекти пояснюють зв'язок хорангіозу не лише з діабетичною вагітністю, але й з іншими важкими акушерськими синдромами, пов'язаними з гіпоксією, такими як преєклампсія та затримка розвитку плода, які пов'язані з підвищеним ризиком перинатальних втрат.

3.4.4. Парадокс малого плода з діабетичною плацентою

Оксигенація плода, а також харчування впливають як на розвиток ворсинчастого дерева, так і на матково-плацентарний кровотік. Під час розвитку плаценти екстраторсинчастий трофобласт проникає в материнські спіральні артерії та перебудовує їх, що призводить до фізіологічних перетворень і адаптації цих судин до вагітності. Аномалії в цьому процесі, включаючи неповне або відсутнє ремоделювання спіральної артерії, можуть призвести до децидуальної артеріопатії: відсутність ремоделювання спіральної артерії, гіпертрофія судинної стінки, артеріальний тромбоз і гострий атероз з фібриноїдним некрозом стінки, з пінистими клітинами або без них.

Відсутність фізіологічного ремоделювання спіральної артерії збільшує судинний опір, зменшуючи матковий кровотік до плаценти і постачання кисню до міжворсинчастого простору. Дослідження продемонстрували значне підвищення поширеності децидуальної артеріопатії в плацентах у зв'язку з цукровим діабетом

будь-якого типу, при гіпертензивних розладах вагітності та/або затримкою росту плода. Дійсно, децидуальна артеріопатія в діабетичній плаценті є можливим зв'язком між діабетом і прееклампсією. Крім того, патологія спіральних артерій є однією з ключових ознак парадокса маленьких дітей під час вагітності з діабетом, особливо у жінок з ЦД-1.

Спектр децидуальної артеріопатії включає також ураження під назвою «гострий атероз». Це запальне ураження артеріальної стінки, яке може уражати як реконструйовані, так і немодульовані спіральні артерії. Це ураження спостерігається під час вагітності з діабетом, а також при прееклампсії та ЗВУР.

3.4.5. Діабетична плацента і мертвонародження

Як зазначалося раніше, плацентарні порушення дозрівання ворсинок можуть бути пов'язані з гіпоксією плода, і обидва можуть бути пов'язані з мертвонародженням. АСОГ відзначає підвищений ризик мертвонародження під час вагітності на тлі ЦД будь-якого типу. Механізм, що викликає загибель плода, повністю не з'ясований, однак припускають, що плоди з порушенням дозрівання плаценти мають знижений резерв протистояння стресовим факторам, таким як транзиторні епізоди гіпоксії внаслідок транзиторної компресії пуповини, порушення функції плаценти, які у свою чергу додають фактори ризику мертвонародження. Такі стани, як хорангіоз та затримка дозрівання ворсинок, також пов'язані з хронічною гіпоксією плода і частіше спостерігаються при мертвонародженні.

Розділ 4

ДІАБЕТИЧНА ЕМБРІОПАТІЯ

ВВР при прегестаційному та гестаційному ЦД складають спектр, відомий як діабетична ембріопатія. Цей спектр передбачає помилки морфогенезу, які з'являються між третім і сьомим тижнем ембріонального розвитку (кінець бластогенезу та органогенез).

4.1. Частота вроджених вад розвитку при вагітності на тлі цукрового діабету

Незважаючи на збільшення клінічних зусиль щодо покращання глікемічного контролю під час вагітності на тлі діабету, рівень ВВР залишається підвищеним у дослідженнях ЦД-1 і ЦД-2, тоді як ситуація з ГЦД залишається суперечливою, оскільки міжнародні асоціації, які вивчають це питання, схиляються до того, що випадки ВВР при ГЦД незначно збільшені або відсутні. Ця незначна частота ВВР може певною мірою бути пов'язана з наявністю недіагностованих жінок з ЦД-2 типу серед діагностованих жінок з гестаційним діабетом (*табл. 2*).

Таблиця 2

Частота вроджених аномалій плода при вагітності на тлі цукрового діабету

Тип діабету	Частота вроджених аномалій плода
ЦД-1	4–6 %
ЦД-2	3–5 %
ГЦД	Не відрізняється від популяційної

Поширеність ВВР при всіх типах цукрового діабету у матері залежить від: тяжкості ЦД матері (за класифікацією White P., *табл. 3*) та ступенем контролю діабету у матері (за кількістю HbA1c).

Частота основних вад розвитку серед нащадків становить 4,4 % у класах В і С за White P., 9,7 % у класі D і 16,7 % у класі F із загальною поширеністю 6,4 % у всіх немовлят від матерів, хворих на діабет, порівняно з 2 % у загальній популяції дітей.

Збільшення поширеності вроджених вад розвитку залежно від рівня HbA1c представлено в *табл. 4*. Навіть трохи підвищений HbA1c під час ранньої вагітності у жінок з діабетом 1-го типу несе підвищений ризик вад розвитку плода.

Таблиця 3

Модифікована класифікація тяжкості діабету у вагітних за White P., 1980 р.

Клас захворювання	Вік початку діабету (роки)	Тривалість (років)	Ураження судин	Потреба в інсуліні
Гестаційний діабет				
A1	Ні	Протягом цієї вагітності	Ні	Ні
A2	Ні		Ні	Так
Прегестаційний діабет				
B	> 20	< 10	Ні	Так
C	10–19	10–19	Ні	Так
D	< 10	20	Початок ретинопатії	Так
F	Будь-який	Будь-яка	Нефропатія	Так
R	Будь-який	Будь-яка	Проліферативна ретинопатія	Так
T	Будь-який	Будь-яка	Трансплантація нирки	Так
H	Будь-який	Будь-яка	Ураження коронарних артерій	Так

Таблиця 4

Частота вроджених вад розвитку у плода залежно від рівня HbA1c у вагітної, хворої на діабет

Рівень HbA1c у вагітної, %	Частота вроджених вад розвитку у плода, %
7,0–8,5	5,1
8,6–9,9	21,7
> 10	22,9

4.2. Етіологія та патогенез діабетичної ембріопатії

Клітинна біологічна причина тератогенного ефекту діабету невідома. Проте як чинники доквілля (діабет у матері та інші внутрішньоутробні стани), так і генетична схильність мають важливе значення для діабетичної ембріопатії, тобто ця ситуація – результат взаємодії середовища та генів. ВВР виникають на ранніх термінах гестації, і ризик народження дитини з вадю розвитку підвищується через дисрегуляцію метаболізму у матері. Крім того, якщо мати з ЦД-2 має в анамнезі спонтанні аборти та/або мертвонародження, вона має підвищений ризик народження дитини ВВС, що ілюструє важливість діабетичних, метаболічних та генетичних умов матері для результату вагітності. Інші спостереження вказують, що під впливом ГЦД навіть плоди з масою, відповідною до гестаційного віку при народженні, яка є показником адекватного контролю глікемії, мають вищий рівень дитячої смертності, ніж у матерів без діабету.

Сьогодні вважається, що відсутність специфічної моделі вад розвитку при діабетичній ембріопатії свідчить про наявність кількох тератологічних факторів і механізмів у вагітності на тлі діабету, тобто діабетична ембріопатія має складну етіологію.

4.2.1. Перша лінія тератогенезу: індуковані діабетом зміни материнських метаболітів / поживних речовин

Кілька тератологічних факторів індуковані зміною метаболізму матері були запропоновані з клінічного досвіду і згодом охарактеризовані в різних експериментальних системах.

Глюкоза – основний тератоген, гіперглікемія корелює з ризиком ВВР. Роль кетонів в тератогенезі визначена в експериментальних дослідженнях на тваринах. Зміни рівня тригліцеридів, жирних кислот та амінокислот з розгалуженим ланцюгом в організмі вагітної жінки асоціюється з підвищеною частотою вад розвитку плода в експериментальних дослідженнях.

Глюкоза. Підвищення рівня глюкози є характерною ознакою діабету. Існує багато клінічних доказів того, що підвищення рівня глюкози та/або HbA1c корелює з підвищеним ризиком вроджених вад розвитку у плода. Насправді підвищений HbA1c у жінок без діагностованого діабету також підвищує ризик спонтанних передчасних пологів.

Збільшення ембріонального поглинання глюкози існуючими транспортерами глюкози є одним з тератогенних ефектів. Збільшення надходження глюкози призводить до збільшення гліколітичного потоку, а також до підвищення мітохондріальної активності циклу лимонної кислоти та посилення окисного фосфорилування. Найвищий тератогенний потенціал посиленого метаболізму глюкози пов'язаний із підвищеним виробленням супероксиду мітохондріями. Проте підвищена продукція сорбіту та активність гексозомонофосфатного шунта, опосередковане інгібування гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази активними формами кисню (АФК) і підвищене утворення реактивних альфа-оксоальдегідів також можуть відігравати певну роль в ембріональному дисморфогенезі, пов'язаному з діабетом. Крім того, потенційна тератогенна дія відводиться підвищеному утворенню

кінцевих продуктів глікозилювання (AGE) і зниженню внутрішньоклітинної доступності інозиту та арахідонової кислоти (та їх продуктів, простагландинів).

Крім того, ембріон має інший шлях аномального розвитку на етапі передімплантації. Індуковане цукровим діабетом зменшення внутрішньої клітинної маси, спричинене гіпоглікемією, через зниження регуляції транспортерів глюкози у бластоцисті призводить до зниження рівня глюкози в ембріоні і посиленій апоптоз, наслідком чого є затримки росту та розвитку плода або окремих систем та органів.

Кетонові тіла синтезуються в підвищених кількостях у печінці матері у відповідь на діабетичний стан. Дві основні сполуки – бета-гідроксибутират і ацетоацетат проходять через плаценту і використовуються як субстрат (ацетоацетил-КоА) в ембріональних мітохондріях. Існують експериментальні докази тератогенної ролі підвищеного рівня кетонових тіл, які надходять плоду від матері, хворої на діабет.

Тригліцериди / жирні кислоти. Материнські неетерифіковані жирні кислоти і жирні кислоти з гідролізованих тригліцеридів проникають через плаценту та досягають ембріона та плода. Ембріони, на які до імплантації вплинула висока концентрація глюкози та ліпідів, мають підвищене внутрішньоклітинне накопичення ліпідів і посилену експресію ключових генів для зберігання ліпідів, транспорту жирних кислот, метаболізму і ліпогенезу. Механізм формування вроджених вад розвитку при підвищенні рівня тригліцеридів / жирних кислот пов'язують з їхнім β -окисненням, що призводить до збільшення потоку в циклі лимонної кислоти та посилення окислювальних процесів фосфорилування.

Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (валін, лейцин та ізолейцин) транспортуються до ембріона / плода і використовуються для синтезу білка та як джерело енергії. Цей клас амінокислот підвищується в сироватці крові людини, хворої на діабет, і це підвищення корелює з ембріональним дисморфогенезом. Лейцинові аналоги α -кетоізокапронової кислоти призводять до порушення розвитку ембріонів. Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом метаболізуються до метаболітів лимонної кислоти (ацетил-КоА або сукциніл-КоА) і використовуються для окисного фосфорилування.

Комбінований ефект. Експериментальне культивування ембріонів ссавців у комбінації субтератогенних рівнів глюкози, бета-гідроксибутирату та α -кетоізокапронової кислоти порушувало ембріональний розвиток *in vitro*, тим самим

підтверджуючи уявлення про синергічний зв'язок між метаболітами, пов'язаними з діабетом матері.

Усі ідентифіковані тератогени є метаболічними субстратами в ембріона та матері, а найзначущий тератоген – глюкоза має найскладніший метаболізм, що включає гліколіз. Метаболічні шляхи тератогенів збігаються в циклі лимонної кислоти та окисному фосфорилуванні в мітохондріях, що підтверджує тератогенну дію надмірної активності шляху окисного фосфорилування при діабеті матері.

4.2.2. Друга лінія тератогенезу: спричинені діабетом зміни метаболітів / поживних речовин плода

Основні тератогенні процеси в ембріональних тканинах, ідентифіковані досі, включають зміни сигнальних систем, таких як метаболізм інозиту, сорбітолу, арахідонової кислоти / простагландинів та фолієвої кислоти.

Інозит. Поглинання інозиту клітинами ембріону до імплантації інгібується глюкозою. Безпосереднім ефектом зниження концентрації інозиту буде зниження рівня фосфоінозитидів (фосфатидилінозитол, його моно-, бі- та трифосфатів) та їх продуктів в ембріональних тканинах. Фосфатидилінозиту трифосфат є стимулятором активності протеїнкінази С (РКС). Відповідно знижена активність РКС спричинить низку ефектів, у тому числі зниження активності фосфоліпази А₂, яка згодом зменшить доступність вільної арахідонової кислоти і, таким чином, перешкоджатиме виробленню та метаболізму простагландинів.

В експериментальних дослідженнях визначено, що висока концентрація глюкози в ембріоні спричиняє зниження рівня інозиту через порушення його поглинання, що викликає ембріональний окислювальний стрес і призводить до підвищеної частоти ембріонального дисморфогенезу. Найпоширенішим клінічним проявом дефіциту інозиту є дефект нервової трубки плода.

Сорбітол утворюється з глюкози за допомогою альдозоредуктази (AR) і далі метаболізується до фруктози за допомогою сорбітолдегідрогенази. За наявності підвищених внутрішньоклітинних рівнів вільної нефосфорильованої глюкози утворюється та накопичується підвищена кількість сорбітолу через низьку здатність сорбітолдегідрогенази. Таке накопичення сорбітолу, ймовірно, є частиною патогенезу діабетичних ускладнень (наприклад нейропатії, нефропатії та ретинопатії), але також припускають, що він відіграє роль у діабетичній ембріопатії.

Арахідонова кислота / простагландини. Арахідонова кислота є поліненасиченою жирною кислотою, яка міститься у фосфоліпідах мембран клітин. Метаболізм арахідонової кислоти та її продуктів, простагландинів (PG), має вирішальне значення для життя клітин. Зокрема, арахідонова кислота бере участь у клітинній сигналізації як вторинний ліпідний месенджер.

Порушення метаболізму арахідонової кислоти та PG було виявлено в експериментальних дослідженнях вагітності на тлі діабету. Показано, що додавання арахідонової кислоти до культурального середовища блокує ембріональний дисморфогенез, викликаний високим рівнем глюкози. Додавання PGE₂ до культурального середовища також блокувало індуковану глюкозою тератогенність *in vitro*, а також неправильний розвиток ембріонів. Рівень PGE₂ знижується в ембріоні і в жовтковому мішку, які розвиваються в умовах діабету під час розвитку нервової трубки.

Дослідження показали, що поглинання арахідонової кислоти ембріональними жовтковими мішками збільшується в середовищі з гіперглікемією. Однак на тлі гіперглікемії (або діабету) відбувається порушення доступності та метаболізму арахідонової кислоти, які впливають на синтез простагландинів. Зміна активності ферменту циклооксигенази (ЦОГ), який перетворює арахідонову кислоту на PGH₂, має велике значення. Існує дві ізоформи циклооксигенази: ЦОГ-1 (конститутивна) і ЦОГ-2 (індуцибельна). Було продемонстровано індуковане глюкозою зниження експресії гена ЦОГ-2 та глутатіон-залежної PGE-синтази, які перетворюють PGH₂ в PGE₂. Таким чином, концентрація PGE₂ в ембріоні зменшується після впливу високого рівня глюкози (або на тлі діабету). Індукована гіперглікемією / діабетом знижена регуляція експресії ембріонального гена ЦОГ-2 є ранньою подією діабетичної ембріопатії, що призводить до зниження рівня PGE₂ та дисморфогенезу, зокрема, імовірно, тому, що цей шлях відіграє важливу роль у розвитку нервової трубки. Лікування антиоксидантами не запобігає зниженню рівня мРНК ЦОГ-2, але відновлює концентрацію PGE₂, що свідчить про те, що спричинений діабетом окислювальний стрес посилює втрату активності ЦОГ-2. З цих даних можна зробити висновок, що зниження доступності арахідонової кислоти та зниження рівня простагландинів, зокрема PGE₂ пов'язані з тератогенністю під час вагітності на тлі діабету (рис. 9).

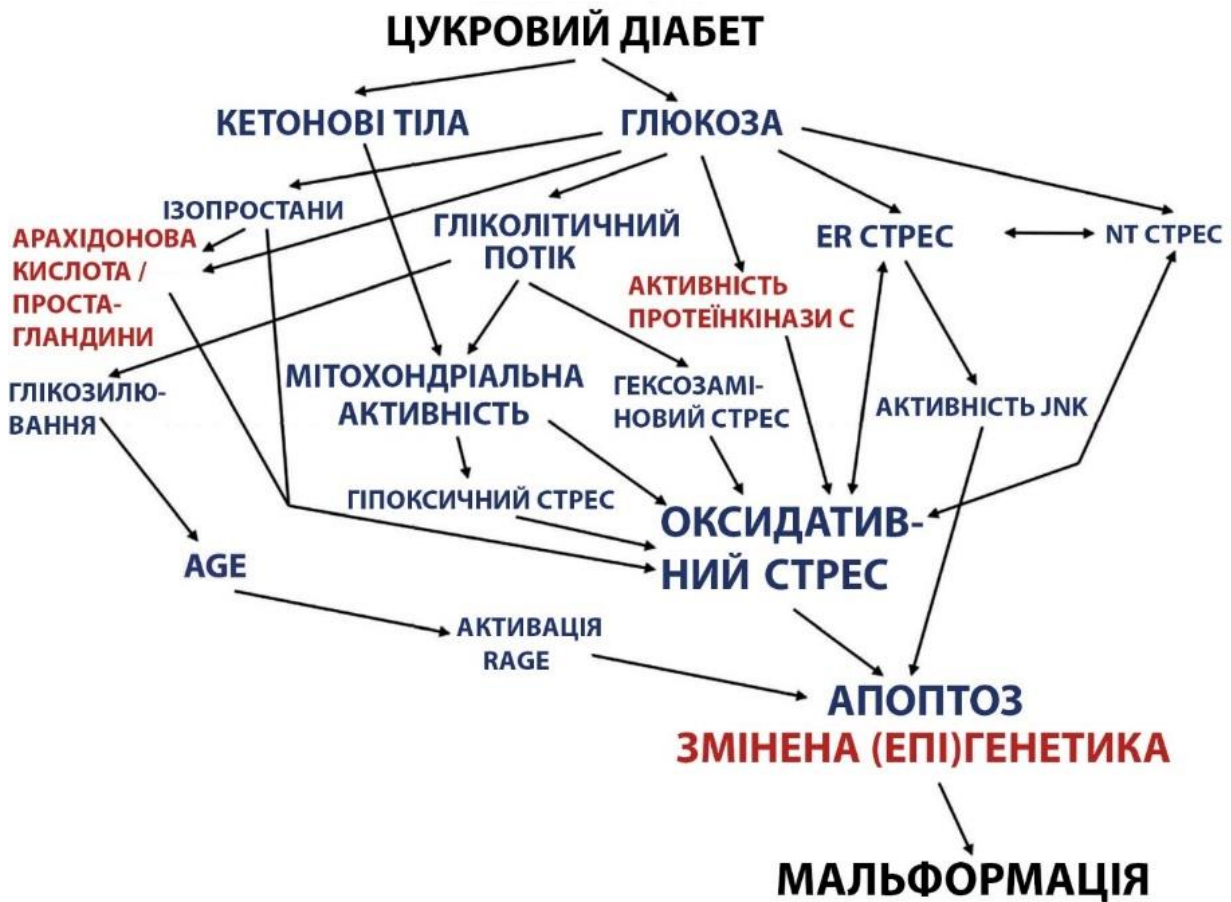


Рис. 9. Схематичне зображення розвитку діабетичної ембріопатії.

Синій колір позначає підвищену активність / кількість, а червоний – знижену активність / кількість сполук або процесів (змішаний синьо-червоний колір позначає змішаний ефект, як підвищений, так і знижений). Необхідно зауважити, що між елементами, ймовірно, більше взаємодій, ніж тих, що вказані тут, і що, зокрема, епігенетичні / генетичні зміни не включені.

Фолієва кислота (вітамін B₉) необхідна для багатьох клітинних функцій, таких як синтез, відновлення та метилювання ДНК, а також вона є кофактором у кількох біологічних реакціях, тому необхідна для швидкого поділу та росту клітин і відіграє важливу роль у закритті нервової трубки. 5-метилтетрагідрофолат є активною формою фолієвої кислоти та відіграє значну роль у метаболізмі, особливо в клітинах, що швидко проліферують у синтезі пурину і піримідину, утворенні метіоніну з гомоцистеїну та у перетворенні фенілаланіну в тирозин.

Доведено, що дефіцит фолієвої кислоти на ранніх термінах вагітності може призвести до дефекту нервової трубки (ДНТ), таких як spina bifida, і вживання фолієвої кислоти в периконцепційний період попереджає цю патологію, а також низку інших аномалій. Експериментальні дані свідчать про помітну антитератогенну дію фолієвої кислоти на ембріональний розвиток під час вагітності на тлі діабету.

4.2.3. Тератологічні процеси, спровоковані цукровим діабетом

Кілька досліджень показали, що діабетична ембріопатія пов'язана зі змінами різних сигнальних систем, що призводить до порушення внутрішньоклітинних умов, а саме окислювального, нітрозативного, гексозаміновий стресів та стресу ендоплазматичного ретикулуму, що посилюють апоптоз і розглядаються як компонент діабетичної ембріопатії.

Окислювальний стрес відображає дисбаланс між виробленням АФК і здатністю детоксикувати реактивні проміжні продукти або відновлювати отримані пошкодження. АФК можуть пошкоджувати всі компоненти клітини, включаючи білки, ліпіди та ДНК. Деякі АФК діють як клітинні месенджери в окисно-відновній передачі сигналів, тому стан окисного стресу може порушити нормальну клітинну передачу сигналів. АФК виробляються за допомогою кількох механізмів, наприклад ферментами НАДФН-оксидази (NOX) і в мітохондріях, де близько 1–2 % електронів, що проходять через ланцюг транспортування електронів, не повністю відновлюються і утворюють супероксидний радикал (O_2^-).

Дані багатьох досліджень свідчать про те, що тривалий вплив високого рівня глюкози створює надлишок АФК в ембріонах або через збільшення виробництва АФК, або через зниження антиоксидантної захисної здатності. Окислювальний стрес і надлишок АФК є важливими компонентами в етіології діабетичної ембріопатії. Надлишок АФК у ембріонів призводить до вад розвитку, а також може відігравати роль у тератогенних процесах фенітоїну, зловживання етанолом та, можливо, введення талідоміду. Таким чином, надлишок АФК може становити загальний елемент у ряді тератогенних ситуацій, включаючи вагітність на тлі діабету.

Гіпоксичний стрес. На ранньому етапі органогенезу рівень кисню у ембріона є дуже низьким, а надлишок метаболізму глюкози може прискорити швидкість споживання кисню, тим самим посилюючи стан гіпоксії. Оскільки остання може збільшити вироблення мітохондріального супероксиду, то надмірна сприяє окислювальному стресу. Таким чином, гіперглікемія матері виснажує кисень в ембріоні, посилює окислювальний стресу та несприятливо впливає на розвиток ембріона.

Утворення ізопростану. Ізопростани є простагландиноподібними сполуками, що утворюються в результаті перекисного окислення арахідонової кислоти за допомогою неферментативних реакцій, що каталізуються вільними радикалами. Тому вони служать індикаторами перекисного окислення ліпідів. Ці неklasичні ейкозаноїди мають потужну біологічну активність як медіатори запалення. Крім того, утворення ізопростанів може само по собі споживати арахідонову кислоту і, таким чином, зменшувати доступний пул арахідонової кислоти в ембріоні. Діабет матері підвищує рівень ізопростану в ембріональних тканинах і сприяє виникненню вад розвитку.

Формування кінцевих продуктів гліколізування та активація їх рецепторів. Біохімічний процес утворення кінцевих продуктів глікування (AGE), який прискорюється при діабеті в результаті хронічної гіперглікемії та підвищеного окисного стресу, відіграє центральну роль у розвитку діабетичних ускладнень. Прикладами AGE є карбоксиметиллізин, карбоксиетиллізин і аргпіримідин. Підвищене накопичення AGE було виявлено в патогенезі кількох ускладнень діабету, таких як катаракта, ретинопатія, атеросклероз, нейропатія та нефропатія. Інгібування або блокування рецепторів AGE (RAGE) послаблює шкідливий вплив гіперглікемії при нейропатії та нефропатії, сприяє росту колатеральних судин і відновлення перфузії тканин ембріона та плода, які розвиваються в умовах діабету. Таким чином, активація RAGE та окислювальний стрес є асоційованим фактором при формуванні діабетичної ембріопатії.

Нітрозативний стрес. Надмірне вироблення нітрозаміну (або «нітрозативний стрес») пов'язано з діабетичною ембріопатією як етап оксидативного стресу. Нітрозативний стрес при вагітності на тлі діабету є одним із найважливіших факторів у формуванні ДНТ через посилення стресу ER, що призводить до посилення апоптозу.

Стрес ендоплазматичного ретикулуму (ER), також званий реакцією розгорнутого білка (UPR), є реакцією клітинного стресу, пов'язаною з ER, яка індукується накопиченням неправильно згорнутих білків у просвіті ER. Стрес ER/UPR зменшує трансляцію білка, руйнує неправильно згорнуті білки та виробляє шаперони, які беруть участь у згортанні білка, щоб відновити нормальну

функцію ER. Якщо цього не досягнуто або порушення триває, ER стрес / UPR зміщується в бік сприяння апоптозу.

ЦД у матері збільшує рівень маркерів ER стресу та індукує набряк просвіту ER в ембріональних нейроепітеліальних клітинах під час нейруляції, що у свою чергу призводить до індукованого апоптозу нервової трубки, а отже і до її дефектів.

У дослідженні вроджених вад серця, спричинених діабетом, було встановлено, що розвиток ендокардіальних подушок чутливий до впливу материнської гіперглікемії. Індукований діабетом ER стрес опосередковує негативний вплив на міграцію ендокардіальних клітин. Таким чином, частота дефектів атріовентрикулярної перегородки збільшується прямо пропорційно посиленню ER стресу в серці ембріона.

Гексозаміновий стрес. Підвищення концентрації глюкози в навколишньому середовищі призводить до збільшення поглинання, фосфорилування та метаболізму глюкози, головним чином внаслідок посиленого потоку в гліколітичному шляху, а також у шляху біосинтезу гексозаміну. Цей шлях перетворює глюкозу в уридиндифосфат N-ацетилглюкозамін – UDP-GlcNAc, який є нуклеотидним цукром і коферментом у метаболізмі. Він використовується для отримання глікозаміногліканів, протеогліканів і гліколіпідів.

За нормоглікемічних умов приблизно 1–3 % загальної кількості глюкози, споживаної соматичними клітинами, спрямовується на отримання гексозаміну. UDP-GlcNAc є субстратом для більшої частини глікозилування в клітині, утворюючи мукополісахариди. У цьому процесі UDP-GlcNAc приєднується до залишків серину або треоніну білків, перетворюючись на посттрансляційну модифікацію, яка регулює функцію білка аналогічно фосфорилуванню і пов'язана з низкою хворобливих станів, включаючи рак, запальні стани та нейродегенеративні захворювання і є основним механізмом розвитку резистентності до інсуліну та руйнування бета-клітин підшлункової залози при ЦД-2.

Гексозаміновий стрес відіграє роль у діабетичному тератогенезі аналогічно гіперглікемічному стану: збільшує частоту ДНТ у ембріонів.

Апоптоз і аутофагія. Уявлення про те, що апоптоз є компонентом тератогенного процесу вагітності на тлі діабету, було ретельно вивчено. Підвищена

швидкість апоптозу спостерігається у ембріонів в умовах гіперглікемії ще до їхньої імплантації, що корелює з дисморфогенезом.

Процес аутофагії тісно пов'язаний з апоптозом і бере участь у формуванні діабетичної ембріопатії. Аутофагія – це внутрішньоклітинний процес деградації дисфункціональних білків, молекул і пошкоджених клітинних органел, який, крім того, регулює проліферацію, диференціювання та апоптоз ембріональних клітин.

Вплив діабету / гіперглікемії на ембріони перед імплантацією полягає у посиленні аутофагії, що супроводжується збільшенням апоптозу всередині ембріона. Схема розвитку діабетичної ембріопатії представлена на *рис. 10*.

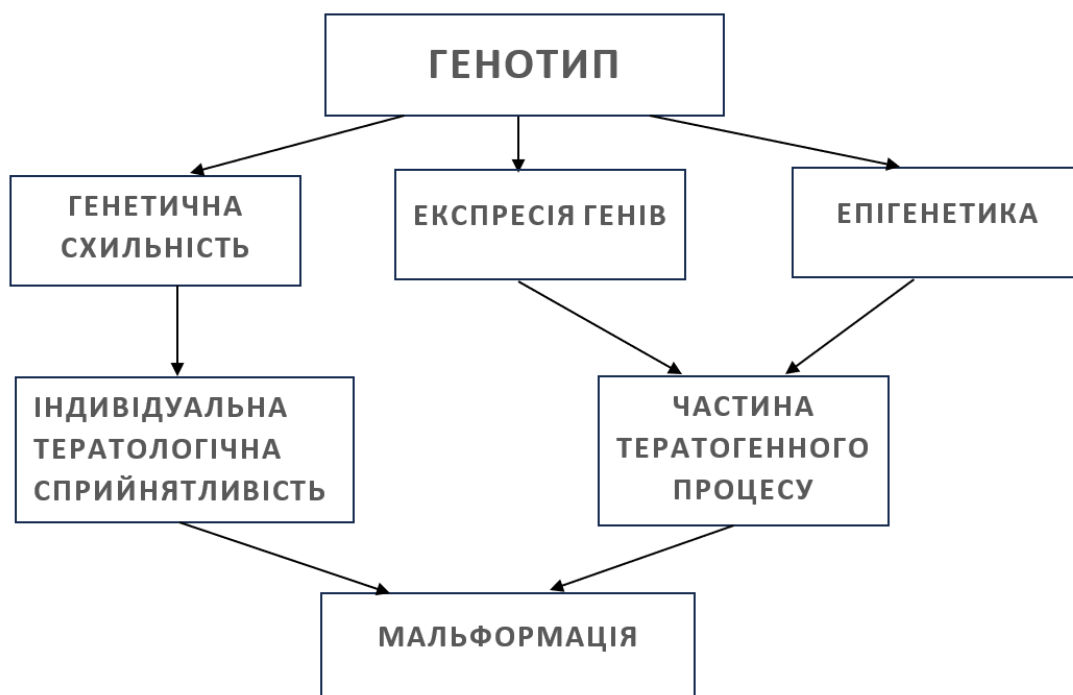


Рис. 10. Схема генетичного впливу на формування вроджених вад розвитку

4.2.4. Генетика та епігенетика діабетичного дисморфогенезу

Генетична схильність. Незважаючи на подібний тератологічний вплив, ефект будь-якого тератогену, включаючи діабет / гіперглікемію у матері, різний між людьми. Окрім випадковості умов, генетична схильність визначає вплив кожного тератогену на конкретний організм. Генетичні умови, що сприяють розвитку діабету, чітко присутні у нащадків батьків, хворих на діабет. Ризик захворювання дитини на діабет є вищим у випадку хворого батька, ніж матері, а ризик ВВР, навпаки, підвищений у нащадків хворої на діабет матері і не відрізняється від популяційного у нащадків хворого батька. Отже гени, що сприяють розвитку ЦД, не викликають ВВР. Навпаки, є припущення, що діабет матері

сприяє народженню дитини із синдромом Дауна, а також описаний взаємний зв'язок між синдромом Дауна та підвищеним ризиком діабету у дитини.

Генетичний елемент, безперечно, може бути присутнім в етіології діабетичної ембріопатії.

Експресія генів. Змінена експресія генів у нащадків, хворих на діабет матерів, була виявлена в кількох дослідженнях. Відомо про декілька різних генів і шляхів розвитку діабетичної ембріопатії. Наприклад, експериментально показано, що знижена експресія гена Pax-3 разом з надлишком АФК викликають порушення міграції клітин та посилений апоптоз в ембріонах, які розвиваються в умовах діабету і асоціюється з формуванням дефекту нервової трубки.

Епігенетика. Є експериментальні докази того, що епігенетичні процеси відіграють роль у діабетичній ембріопатії. Було виявлено, що транзиторна гіперглікемія індукує довготривалі активаційні епігенетичні зміни, що порушує експресію генів, а діабет матері може збільшити загальну варіабельність рівнів експресії генів у ембріонів.

Ці зміни, імовірно, сприяють тератогенному впливу діабету на розвиток ембріона і модулюють його. Ідентифікація та характеристика цих змін є важливими як для збільшення обсягу отриманих знань, так і для можливого запобігання тератологічного впливу.

Діабетична ембріопатія має складну етіологію та патогенез. Дослідження етіологічних факторів у патогенезі вроджених вад розвитку виявили сценарій, за яким діабетичний стан одночасно індукує зміни в ряді тератогенних шляхів. Ці шляхи переплітаються, і деякі з них призводять до дисбалансу метаболізму АФК, що призводить до надлишку АФК у тератогенно чутливих клітинних популяціях і до дисбалансу, який зрештою викликає вроджені вади розвитку. Блокування надлишку АФК може бути ефективним способом зменшити порушення розвитку, спричинені діабетичним середовищем. Паралельно з окислювальним стресом існує кілька інших станів клітинного стресу, які залучені в тератогенний процес, але їхня роль достеменно не вивчена. Крім того, слід зазначити, що вивчення впливу генетичних та епігенетичних систем на формування діабетичної ембріопатії продовжується.

4.3. Вроджені вади розвитку при вагітності на тлі цукрового діабету

Діабетична ембріопатія представлена вродженими вадами серця, скелета, ЦНС, шлунково-кишкового тракту, уrogenітальними, лицьовими та численними іншими аномаліями, що наведені в *табл. 5*.

Таблиця 5

Вроджені вади розвитку у новонароджених від матерів, хворих на діабет

Серцево-судинна система	Коригована транспозиція Дефекти перегородок Гетеротаксія Аномалії шляхів відтоку Гіпертрофія міокарда
Центральна нервова система	Голопрозенцефалія Енцефалоцеле Гідроцефалія Дефекти нервової трубки Аненцефалія
Кістково-м'язова система	Синдром каудальної регресії Галюкальна полідактилія Аномалії хребців та ребер Дефекти кінцівок: сиреномелія Вкорочення великогомілкової кістки Відсутність стегнової кістки
ШКТ	Атрезія дванадцятипалої кишки Аноректальна атрезія Атрезія стравоходу Мальротация кишечника Омфалоцеле
Сечостатева система	Агенезія або дисгенезія нирок Гіпоспадія
Різне	Аплазія або гіпоплазія тимусу Омфалоцеле
Дефекти очей, вух, обличчя, шиї	Розщілини губи та/або піднебіння Синдроми зябрових дуг

Примітка. Цей список є лише прикладом і не має розглядатися як повний перелік аномалій, пов'язаних із цукровим діабетом матері.

Найчастіше трапляються ВВС (37,6 %), опорно-рухового апарату (14,7 %), ЦНС (9,8 %) та множинні вади розвитку (16 %).

Однак не існує єдиної аномалії, патогномонічної для ЦД. Хоча деякі вади розвитку трапляються набагато частіше у нащадків жінок з діабетом, усі описані вади розвитку можуть виникати у дітей, народжених жінками без діабету. Більше того, ризик розвитку множинних вроджених аномалій також вищий

у плодів матерів із цукровим діабетом. З цих причин скринінг аномалій під час вагітності, ускладненої ЦД, не повинен бути спрямований на оцінку лише конкретних аномалій або систем (наприклад серця, нижніх кінцівок), а на те, щоб скоріше оцінити плід якомога ретельніше. У *табл. 5* перелічені деякі вади розвитку, виявлені у плодів матерів, хворих на діабет. Для того, щоб їх виявити, усі вагітні жінки з цукровим діабетом мають проходити скринінг на вади розвитку плода за допомогою ультразвукового дослідження (широко доступного, недорогого неінвазивного методу) протягом всієї вагітності, оскільки багато ВВР можна виявити вже у першому триместрі, тоді як деякі будуть залишаються непоміченими до третього триместру. Кожного разу, коли діагностується вада розвитку плода або є підозра на неї, жінку слід направити до спеціалізованих центрів фетальної медицини. Такі плоди можуть потребувати додаткових діагностичних методів, таких як ультразвукове дослідження (УЗД): ехокардіографія, нейросонографія та/або магнітно-резонансна томографія (МРТ).

4.4. Вроджені вади серця

Поширеність вроджених вад серця (ВВС) у немовлят матерів, хворих на діабет є найбільшою серед усіх аномалій і складає за різними даними 4–4,5 %, що майже в п'ять разів вище, ніж у загальній популяції (0,75–1,0 %).

Найпоширеніші вроджені вади серця та судин у немовлят, народжених жінками із цукровим діабетом будь-якого виду:

1. Дефект міжпередсердної перегородки.
2. Дефект міжшлуночкової перегородки.
3. Аномалії легеневої артерії.
4. Стеноз легеневого клапана.
5. Транспозиція магістральних судин.
6. Коарктація аорти.
7. Тетрада Фалло.
8. Дефект атріовентрикулярної перегородки.
9. Гіпоплазія лівих відділів серця.
10. Аномальний дренаж легеневих вен.

У популяційному дослідженні типу «випадок–контроль», проведеному у Великобританії за участю 4 390 немовлят від матерів, хворих на діабет, та 3 572 немовлят від матерів без діабету, було встановлено, що передгестаційний діабет у матерів тісно пов'язаний із ВВС раннього ембріонального походження та кардіоміопатією. Виявлений сильний зв'язок між серцево-вісцеральною та серцевою камерною дискордантністю, тобто коригованою транспозицією (або L-транспозицією) та синдромами гетеротаксії. Це дуже рідкісна патологія, яка трапляється з частотою 0,01–0,5% усіх ВВС, але в популяції дітей від матерів із цукровим діабетом діагностується значно частіше.

Скринінг серцевих аномалій у будь-якого плода має включати всебічне дослідження серця, що означає огляд не тільки чотирикамерної позиції, але й обох вихідних шляхів шлуночків і позицію трьох судин (*рис. 11*). Висока варіабельність ВВС у плодів матерів з ЦД, як показано вище, виправдовує важливість цього підходу.

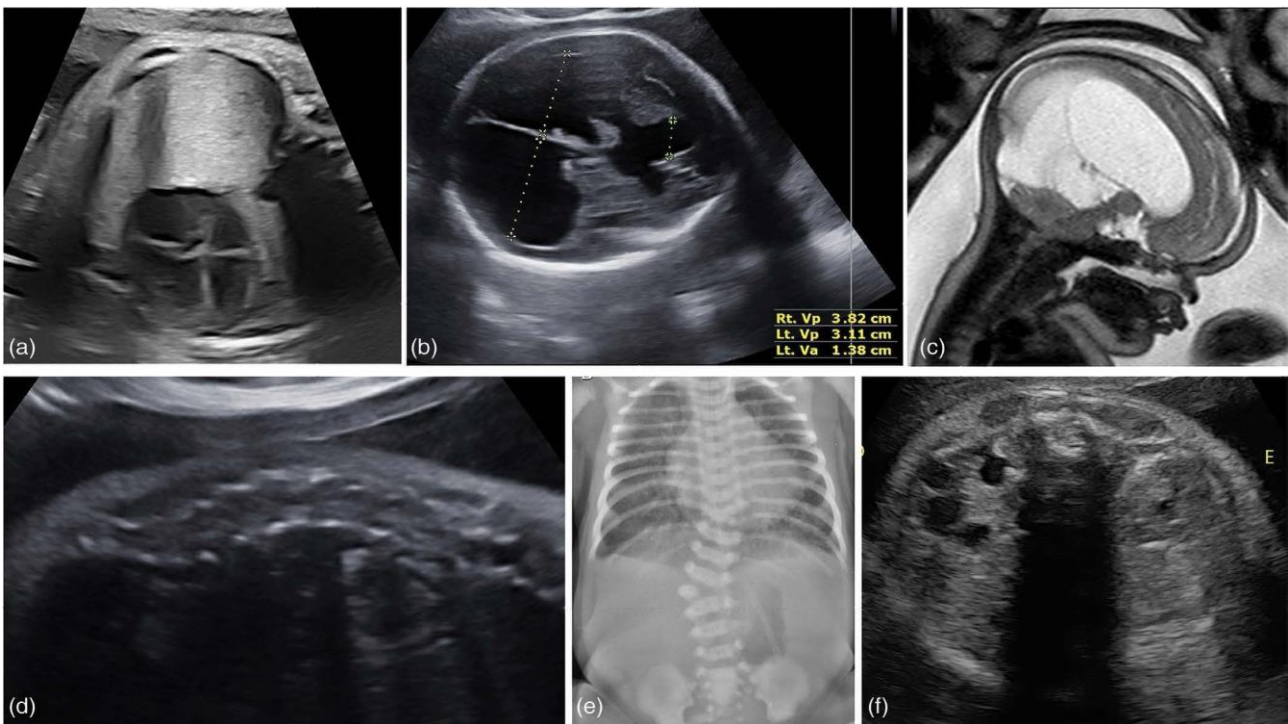


Рис. 11. Приклади вад розвитку у плодів матерів, хворих на ЦД: диспропорція лівої та правої камер, що спричинена коарктацією аорти (*a*); розширення бічних шлуночків (гідроцефалія) на УЗД (*b*) і МРТ (*c*) плода; сколіоз плода внаслідок напівхребця (МРТ) (*d*) та на рентгенограмі новонародженого (*e*); одностороння фетальна дисгенезія нирок (*f*).

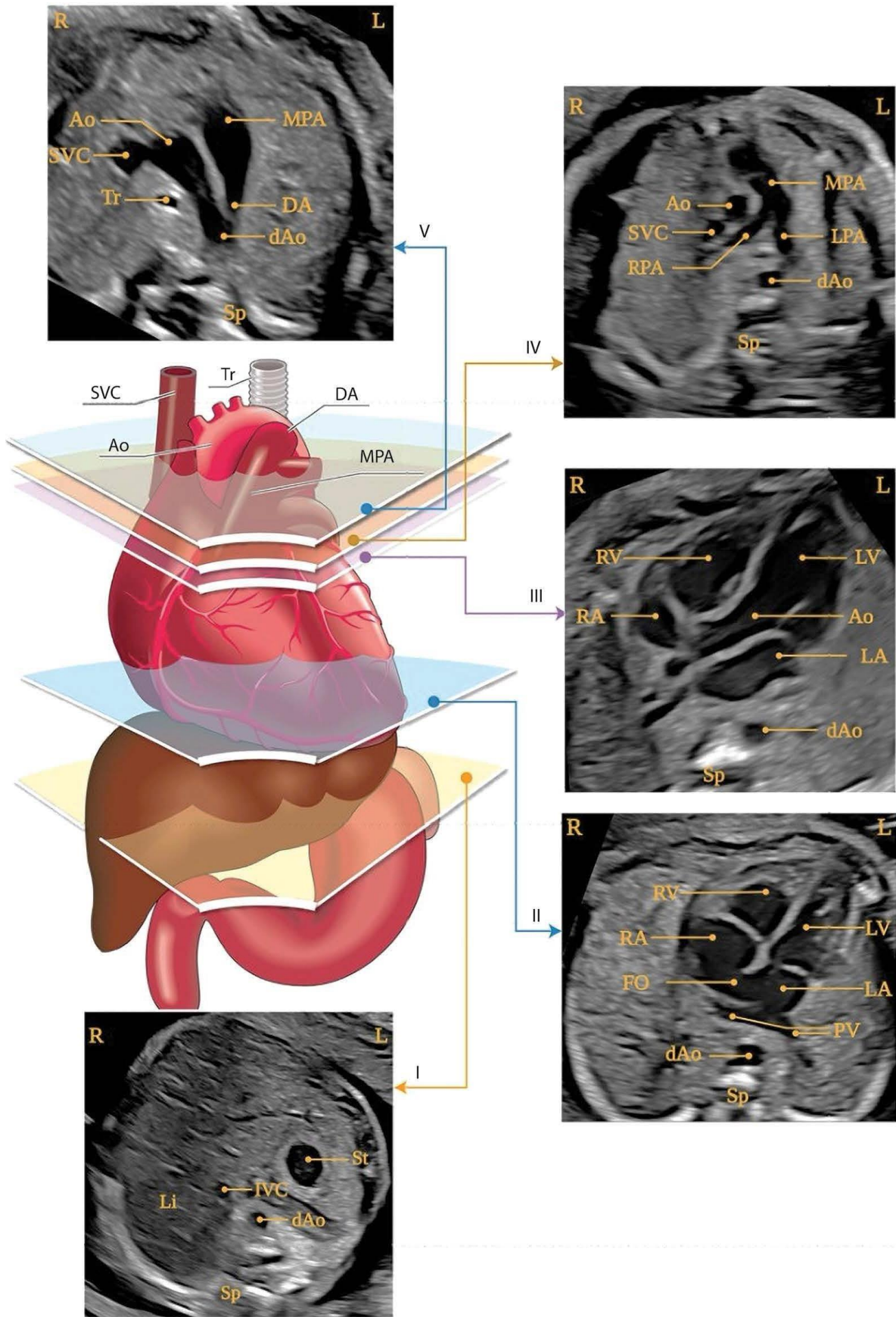


Рис. 12. П'ять осьових зображень для оптимального скринінгу серця плода.
Скорочення: L – ліворуч, R – праворуч.

На рис. 12 показано трахею, серце та великі судини, печінку та шлунок із п'ятьма площинами сканування, позначеними багатокутниками, що відповідають зображенням у градаціях сірого, як зазначено:

I – більша каудальна площина, що показує шлунок плода (St), поперечний розріз низхідної аорти (dAo) і нижньої порожнистої вени (IVC), хребет (Sp) і печінку (Li);

II – чотирикамерний вид серця плода, на якому видно правий і лівий шлуночки (RV, LV) і передсердя (RA, LA), овальний отвір (FO) і легеневі вени (PV) праворуч і ліворуч від dAo;

III – вид вихідного тракту лівого шлуночка, що показує проксимальну висхідну аорту (Ao), LV, RV, LA та RA та поперечний переріз dAo;

IV – трохи більш головний вид (вид вихідного тракту правого шлуночка), що показує головну легеневу артерію (MPA) і біфуркацію на праву (RPA) і ліву (LPA) легеневі артерії та поперечні перерізи Ao і dAo;

V – вид із трьома судинами та трахеєю, на якому показано верхню порожнисту вену (SVC), MPA, артеріальну протоку (DA), поперечну дугу аорти (від проксимального Ao до dAo) і трахею (Tr).

Комплексне кардіологічне обстеження під час сканування аномалій у другому триместрі є важливим і економічно ефективним інструментом для виявлення основних ВВС. Дослідження показали, що сканування у другому триместрі з цим «розширеним» дослідженням серця плода може виявити всі основні вади серця. Слід підкреслити, що було доведено, що як передгестаційний, так і гестаційний діабет викликають гіпертрофію серця, яка супроводжується зниженням діастолічної та загальної серцевої функції у плода і може провокувати серцеву недостатність.

4.5. Вади розвитку скелета

Частота вад розвитку скелета при прегестаційному діабеті складає 1,88 %, а при гестаційному – 0,65 %. Питома вага поширеності окремих скелетних аномалій є такою ж, як і для загальної популяції.

Прегестаційний цукровий діабет у матері асоціюється із сакральною агенезією (дисгенезією), а також із каудальною регресією. Зустрічається приблизно у 0,2–0,5 % вагітностей на тлі ЦД, що у 200–400 разів більше, ніж у загальній популяції. Це складна вада розвитку, що характеризується відсутністю або неправильним розвитком крижів і куприка, з або без гіпоплазії стегнових кісток,

вивихом стегон, дефектами гомілок чи малогомілкових кісток або іншими вадами розвитку нижніх кінцівок. Сакральна агенезія часто поєднується з аномаліями інших органів. Ще одна вада скелета – проксимально розташована преаксіальна галукоальна полідактилія, особливо в поєднанні з аномаліями сегментації гемімелії хребта та великогомілкової кістки, як правило, вказує на діабетичну ембріопатію.

4.6. Вади розвитку ЦНС

Дефект нервової трубки є найпоширенішою вагою розвитку ЦНС, пов'язаною з вагітністю на тлі діабету, зустрічається у 1,95% проти 0,2 % у загальній популяції. Аненцефалія – втричі частіше, ніж у загальній популяції (0,57 % проти 0,19 %), а голопрозенцефалія – в 20 разів частіше (0,002 % проти 0,0001 %).

4.7. Урогенітальні вади розвитку

Найчастішими вадами розвитку нирок у дітей від матерів з діабетом є агенезія нирок, подвоєння сечоводу та гідронефроз, а гіпоспадія є найчастішою генітальною вагою розвитку. Частота агенезії / дисгенезії нирок в 3,1 раза вищі серед матерів із діабетом порівняно з матерями без діабету при відповідних інших факторах.

4.8. Вади органів травлення

Вади розвитку черевної порожнини, які частіше зустрічаються при ЦД матері, включають аноректальну, дуоденальну та нижню кишкову атрезію. Також були описані мальротация, заворот і дефекти передньої черевної стінки.

У популяційному дослідженні «випадок–контроль» було виявлено, що скоригований ризик атрезії стравоходу був на 70 % вищим серед немовлят від жінок з ЦД, ніж серед немовлят від жінок без діабету.

4.9. Вади розвитку обличчя

Лицьові аномалії при вагітності на тлі діабету описані лише в невеликій кількості досліджень. Найпоширенішими є орофациальні розщілини та аномалії вух і очей. Цікаво, що деякі дослідження повідомляли про зв'язок діабету матері з певними фаціо-скелетними синдромами, такими як стегново-лицевий синдром і окулоаурикуловертебральний синдром. Крім того, було виявлено статистично значущий зв'язок між ЦД і черепно-лицьовою мікросомією (синдром Гольденхара).

Таким чином, при вагітності, ускладненій діабетом, слід ретельно оцінювати наявність вад розвитку обличчя.

4.10. Інші аномалії

Єдина артерія пуповини зустрічається приблизно у 6,4 % вагітних із ЦД, що в п'ять разів вище, ніж у загальній популяції. Ця вада може бути пов'язана з іншими серйозними структурними аномаліями в будь-якій системі органів.

4.11. Множинні вади розвитку

Багато досліджень виявили сильний зв'язок між прегестаційним діабетом у матері та декількома системними вадами розвитку у плода (не визначеними як синдром). Близько 6 % хворих із діабетичною ембріопатією мають більше однієї аномалії порівняно з 0,57 % в загальній популяції. Це стосується переважно випадків прегестаційного, а не гестаційного діабету. Причому у немовлят із множинними вадами розвитку уражалися ті ж системи органів, що й у дітей, які мали аномалію однієї системи.

4.12. Ранні втрати вагітності: причини та зв'язок із діабетом

Викидень визначається як спонтанна втрата вагітності до 22 тиж вагітності. Поділяються на два типи – спорадичний і рецидивуючий, кожен тип має свою етіологію.

Спорадичні викидні є більш поширеними і часто пояснюються хромосомними аномаліями плода. Частота цього типу викидня суттєво змінюється залежно від віку матері, уражаючи відповідно від 10 до 50 % жінок віком 20–45 років.

Повторний викидень у першому триместрі менш поширений і традиційно визначається як втрата двох або більше вагітностей. Ця форма уражає приблизно 1 % жінок. Основні причини повторних викиднів у першому триместрі мають переважно імунологічний або гормональний характер.

Хоча точні механізми залишаються невідомими, прегестаційний діабет пов'язаний із підвищеним ризиком спорадичних ранніх втрат вагітності. Гіперглікемія має шкідливий вплив на розвиток жовткового мішка. Це може призвести до різноманітних порушень, включаючи збільшення вільних кисневих радикалів, дефіцит критичних сполук, таких як міоїнозитол і арахідонова кислота, а також

порушення передачі клітинного сигналу. Ці порушення можуть призвести до генотоксичних ефектів і можуть спровокувати морфологічні пошкодження у плода. Крім того, неконтрольована гіперглікемія при діабеті є причинним фактором повторних викиднів.

4.13. Перинатальна смертність та її причини

Перинатальна смертність – це статистичний показник, що відображає всі випадки смерті плода або новонародженого в період від 22-го тижня вагітності до 7 діб після народження (перинатальний період). Розраховується на 1 000 народжених. Перинатальна смертність включає випадки мертвонародження, а також ранньої дитячої смертності, тобто до 7 повних діб від народження.

Перинатальні втрати при вагітності, ускладненій ЦД, помітно вищі, приблизно в 4–5 разів, ніж у загальній популяції. Для жінок із ЦД-1 рівень мертвонароджуваності становить 10,4 на 1 000 пологів, неонатальна смерть – 7,4 на 1 000 живонароджених. У жінок із ЦД-2 цифри ще вищі: мертвонародження трапляється у 13,5 на 1 000 пологів, а неонатальна смертність – 11,2 на 1 000 живонароджених. Ризик перинатальної смертності є найвищим у тих, хто має субоптимальний контроль рівня глюкози у третьому триместрі (трикратне збільшення).

Розуміння механізмів, які сприяють підвищеному ризику внутрішньоутробної та ранньої неонатальної смерті в контексті ЦД матері, має вирішальне значення для виявлення та пом'якшення таких ризиків.

4.13.1. Вроджені вади розвитку

ВВР є головним фактором, що сприяє високому рівню смертності, що спостерігається серед немовлят, народжених жінками з ЦД. Ці вади розвитку охоплюють широкий спектр аномалій, включаючи ВВС, вади нервової трубки, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів та інші, і вони значною мірою пов'язані з несприятливими перинатальними результатами.

Зараз визнано, що АФК роблять значний внесок у розвиток ВВР, пов'язаних із діабетом матері. Складний взаємозв'язок між високим рівнем глюкози та АФК має вирішальне значення для розуміння механізмів, які лежать в основі цих аномалій.

Розвиток ВВР у нащадків матерів з гіперглікемією включає кілька складних механізмів. Дослідження показали різні механізми утворення АФК у присутності

підвищених концентрацій глюкози. Ці механізми включають неферментативне глікозилювання білка, збільшення потоку в мітохондріальному транспортному ланцюзі електронів, аутоокислення глюкози та зміни окисно-відновного потенціалу. Крім того, метаболічний попит, викликаний підвищеними рівнями глюкози, призводить до деградації глюкози, що призводить до збільшення вироблення кетонових тіл і одночасного підвищення рівня АФК. До них відноситься надлишкова експресія транспортерів глюкози (GLUT) 1 і 2, підвищена активність у шляху біосинтезу гексозаміну та зниження експресії гена Pax3, що призводить до вищої експресії білка p53. Ці молекулярні зміни сприяють підвищенню концентрації глюкози та вільних радикалів в ембріоні, що зрештою сприяє апоптозу та призводить до ВВР. Надлишок вільних радикалів може бути тератогенним безпосередньо або через ланцюжок подій, включаючи посилене перекисне окислення ліпідів і дисбаланс PG, що в кінцевому підсумку призводить до порушення передачі сигналу та дефектів ембріонального розвитку. Поширені ВВР, що спостерігаються у нащадків матерів із ЦД, охоплюють ВВС, ДНТ, аномалії сечовивідних шляхів та нирок, а також розщелина губи з/без ущелини піднебіння.

4.13.2. Передпологова гіпоксія

Достовірно встановлено, що ангіопатичний ефект підвищеного рівня глюкози впливає на судини плаценти та судинне русло матки. Гіперглікемія призводить до пошкодження судинних ендотеліальних клітин шляхом запуску внутрішньоклітинного вироблення попередників кінцевих продуктів глікації та активації протеїнкінази С (PKC). Це викликає різні ефекти, такі як зниження експресії ендотеліальної синтази оксиду азоту та підвищення рівня ендотеліну-1, що зрештою призводить до порушень кровотоку. Вазоактивні агенти, такі як ендотелін-1 і PGE₂, підвищуються під час вагітності, ускладненої діабетом, і тісно пов'язані з індукцією плацентарної недостатності та гіпоксії плода. Крім того, PKC посилює фактор росту ендотелію судин, порушуючи проникність судин, і збільшує трансформуючий фактор росту бета, сприяючи закупорці капілярів.

При дослідженні мертвонародження серед жінок з уже існуючим діабетом виявлена значна кореляція з рівнем HbA_{1c}: це підкреслює чіткий зв'язок між контролем глікемії та результатами розвитку плода. При значно підвищених

рівнях HbA1c спостерігалось уповільнення розвитку плода, що призводило до його внутрішньоутробної смерті. Це явище свідчить про ангіопатичний ефект, викликаний підвищеним рівнем глюкози в крові матері, що підкреслює несприятливий вплив неконтрольованого діабету на благополуччя плода.

Цікаво, що при помірно високих рівнях HbA1c дослідження відзначало контрастну тенденцію надмірного росту плода, що відображає гіперглікемію та гіперінсулінізм плода. Збільшений плід може потенційно перерости наявні запаси плаценти, що завершиться загибеллю плода.

4.13.3. Додаткові фактори несприятливих перинатальних наслідків у матерів з діабетом

ЦД у матері створює низку факторів, які підвищують ризик несприятливих перинатальних наслідків. Крім вроджених аномалій і передпологової гіпоксії, кілька факторів вимагають комплексного розгляду.

Прееклампсія визначається гіпертензією після 20 тиж вагітності з ознаками матково-плацентарної дисфункції або протеїнурії. Вона є значним фактором материнської та перинатальної захворюваності та смертності в усьому світі. Це пов'язано з низкою ускладнень, починаючи від еклампсії та інсульту до затримки розвитку плода, недоношеності та мертвонародження. Прееклампсія уражає 2–7 % вагітностей у всьому світі, зростаючи до 15–20 % у жінок з ЦД-1 та до 10–14 % у жінок із ЦД-2.

Сучасні теорії припускають, що клінічні прояви прееклампсії виникають через системну ендотеліальну дисфункцію матері. Під час нормальної вагітності ангіогенез має вирішальне значення для правильного розвитку плаценти та доставки поживних речовин зростаючому плоду. При прееклампсії порушується баланс між ангіогенними та антиангіогенними факторами, що призводить до аномального розвитку кровоносних судин у плаценті, ендотеліальної дисфункції, підвищення артеріального тиску та інших симптомів, характерних для прееклампсії. Ключовими речовинами в цьому балансі є VEGF, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1), плацентарний фактор росту (PGF) і розчинний ендоглін (sENG).

VEGF сприяє ангіогенезу, зв'язуючись зі своїми рецепторами на клітинах кровоносних судин. При прееклампсії спостерігається надлишкове вироблення

sFlt-1, який діє як рецептор-приманка для VEGF. По суті, sFlt-1 зв'язується з VEGF, запобігаючи його взаємодії з його рецепторами на кровоносних судинах. Це порушує нормальний ангіогенний сигнал, що призводить до зменшення утворення кровоносних судин і недостатнього кровопостачання плаценти.

PGF є ще одним ангіогенним фактором, який відіграє роль у сприянні утворенню кровоносних судин, особливо в плаценті. При преєклампсії часто спостерігається зниження рівня PGF.

sENG – це білок, який бере участь у регуляції формування кровоносних судин. Він пригнічує активність трансформуючого фактора росту бета, який важливий для підтримки нормальної функції кровоносних судин. При преєклампсії спостерігається підвищення рівня sENG із порушенням вазодилатації.

Жінки з ЦД-1 та ЦД-2 мають підвищений ризик розвитку преєклампсії під час вагітності. Точні механізми, що лежать в основі цього зв'язку, до кінця не вивчені, але кілька факторів сприяють підвищеному ризику:

1. Попередні ускладнення з боку судин, нирок і ендотеліальна дисфункція: жінки з преєклампсією в анамнезі мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань. Ендотеліальна дисфункція, пов'язана з атеросклерозом, зберігається у жінок після преєклампсії протягом кількох років після ускладненої вагітності. У період від 3 місяців до принаймні 3 років після пологів у жінок з преєклампсією в анамнезі спостерігається зменшення ендотелійзалежної дилатації судин, підвищена чутливість до ангіотензину II та натрію. Маркери, що вказують на активацію ендотелію, такі як молекула адгезії судинних клітин-1 і молекула міжклітинної адгезії-1, залишаються підвищеними у цих жінок протягом 15 років після вагітності, незалежно від таких факторів, як індекс маси тіла та паління. Важливо відзначити, що загальні фактори ризику, такі як цукровий діабет, хронічна гіпертензія та захворювання нирок до вагітності, сприяють схильності як до преєклампсії, так і до тривалої ендотеліальної дисфункції, з тривалими наслідками, що зберігаються до 30 років після первинної появи захворювання.

2. Запалення: діабет пов'язаний із хронічним запаленням низького ступеня, яке може сприяти дисфункції кровоносних судин і плаценти.

3. Резистентність до інсуліну може мати значний вплив на функцію судин, погіршуючи реакцію кровоносних судин на судинорозширювальні ефекти

інсуліну. Крім того, резистентність до інсуліну часто супроводжується хронічним запаленням низького ступеня та підвищеним окислювальним стресом, що може пошкодити стінки кровоносних судин і порушити функцію судин. Інсулінорезистентність також порушує нормальне вироблення та функцію оксиду азоту, що призводить до порушення вазодилатації та підвищення артеріального тиску.

Зв'язок між ГЦД і розвитком прееклампсії був визнаний, однак існування спільного етіологічного шляху залишається сумнівним. ГЦД і прееклампсія також мають кілька спільних факторів ризику, включаючи старший вік матері, невиношування, багатоплідну вагітність, ожиріння до вагітності. Крім того, ендотеліальна дисфункція, ангіогенний дисбаланс і підвищений окислювальний стрес також ідентифікуються в обох станах.

Щоб дослідити потенційну спільну етіологію, втручання для ГЦД були досліджені на предмет їх впливу на ризик прееклампсії. ІМТ є значущим фактором, що впливає на ризик прееклампсії, з достатньою кількістю доказів, що підтверджують його незалежний зв'язок із ГЦД. Крім того, серед жінок із ожирінням менший гестаційний приріст маси пов'язаний із меншою поширеністю прееклампсії, як спостерігалось в деяких дослідженнях. Ожиріння тісно пов'язане із резистентністю до інсуліну, дисліпідемією, ендотеліальною дисфункцією, окислювальним стресом і надмірною експресією запальних реакцій.

Передчасні пологи. ЦД у матері значно підвищує ризик передчасних пологів, що збільшує їхню частоту в 4–5 разів порівняно із загальною популяцією. Розрізняють спонтанні передчасні або пологи за медичними показаннями. В будь-якому випадку передчасні пологи можуть призвести до негативних перинатальних результатів, включаючи підвищений ризик перинатальної смерті.

Погляди на збільшення частоти спонтанних передчасних пологів у контексті діабету різноманітні. Хоча підвищений ризик ятрогенних передчасних пологів добре відомий, у міжнародній літературі немає консенсусу щодо того, чи ЦД самостійно становить ризик спонтанних передчасних пологів. Деякі дослідження підтверджують незалежний зв'язок між діабетом і підвищеним ризиком спонтанних передчасних пологів. Однак суперечливі висновки в інших дослідженнях створюють невизначеність, і точні механізми спонтанних передчасних пологів залишаються невідомими.

Ймовірно, зв'язок між ЦД і передчасними пологами є складним і багатофакторним. ЦД часто супроводжується такими супутніми захворюваннями, як ожиріння матері, гіпертензивні розлади та старший вік матері – фактори, незалежно пов'язані з підвищеним ризиком передчасних пологів. Крім того, збільшення об'єму амніотичної рідини (багатоводдя) визнано факторами, пов'язаними з передчасними пологами та передчасним розривом оболонок. Прееклампсія є важливою причиною ятрогенних передчасних пологів, оскільки пологи часто виступають як остаточний ресурс для лікування прееклампсії.

Макросомія та дистоція плечей. Макросомія плода, яка характеризується масою при народженні понад 4 кг або перевищує 90-й центиль для даного терміну вагітності, частіше трапляється під час вагітності, ускладненої діабетом. Гіперглікемія матері індукує гіперглікемію плода, викликаючи підвищену активність острівцевих клітин підшлункової залози та спричиняючи гіперінсулінемію, яка сприяє збільшенню жирової тканини, вмісту глікогену в печінці та загальному розміру тіла. У літературі повідомляється про підвищений ризик пологової травми, перинатальної асфіксії та більшу частоту кесаревого розтину під час вагітності з макросомією. Крім того, макросомія пов'язана зі збільшенням у 6–8 разів ризику дистоції плечей, що визначається як необхідність додаткових акушерських маніпуляцій під час вагінальних пологів після народження голівки, а м'яке витягування виявилось невдалим. Дистоція плечей виникає, коли передня (частіше) або задня лопатка плода упирається у симфіз матері або крижовий мис. Незважаючи на належну допомогу, дистоція плечей може призвести до значної перинатальної захворюваності та смертності. Проміжок часу між народженням голови та тіла є вирішальним прогностичним фактором у цих випадках. рН артеріальної крові пуповини знижується на 0,011 за хвилину інтервалу від народження голови до тіла (ІНГТ). Імовірність важкого ацидозу (рН < 7) і гіпоксично-ішемічної енцефалопатії протягом 5 хв ІНГТ є відносно низькою, але при збільшенні часу від народження голови до тіла ризик значно збільшується.

Респіраторний дистрес-синдром. Підвищений рівень інсуліну в кровообігу плода перешкоджає дозріванню легенів, що призводить до зниження вироблення сурфактанту і, як наслідок, до респіраторного дистрес-синдрому (РДС) у ново-

народжених. Цей стан помітно більш поширений (приблизно в 6 разів) серед немовлят, народжених матерями з ЦД, порівняно з немовлятами, народженими матерями без діабету. Вироблення легеневого сурфактанту зростає найближчим часом, ймовірно, внаслідок активації дипальмітоїллецитинового шляху. Ця активація може бути опосередкована через підвищений рівень кортизолу в плазмі плода. У той час як швидкість вироблення кортизолу в плазмі є нормальною у немовлят матерів, хворих на діабет, було продемонстровано, що інсулін може перешкоджати включенню холіну в лецитин навіть у присутності кортизолу. Отже, фетальна гіперінсулінемія може сприяти затримці дозрівання легенів плода.

Серцево-судинні наслідки та гіпертрофічна кардіоміопатія. У плода, що розвивається в умовах цукрового діабету, може розвинути гіпертрофічна кардіоміопатія, яка характеризується потовщенням міжшлуночкової перегородки та меншою мірою стінок шлуночків, що потенційно може спричинити обструкцію кровотоку. Цей стан проявляється незалежно від метаболічного контролю матері. Патогенез гіпертрофічної кардіоміопатії пов'язаний з гіперінсулінемією плода та властивою активністю інсулінових рецепторів, що сприяє проліферації та гіпертрофії серцевих міоцитів.

На щастя, більшість таких немовлят не виявляють жодних клінічних симптомів, і гіпертрофія зникає протягом кількох місяців, ймовірно, через припинення постійного впливу гіперглікемії. Однак гіпертрофічна кардіоміопатія може призвести до серйозних наслідків, включаючи серцеву недостатність. Усі немовлята від матерів, хворих на діабет із гіпертрофією перегородки, повинні отримати консультацію та спостереження у дитячого кардіолога для після-пологового догляду.

Гіпоглікемія є частим неонатальним ускладненням при народженні дитини від вагітності на тлі ЦД, часто проявляється протягом кількох годин після народження. Швидке зниження концентрації глюкози в плазмі крові після пологів є характерною рисою немовлят, народжених від матерів із поганим контролем діабету.

Кілька факторів впливають на ступінь гіпоглікемії, причому контроль глікемії матері під час вагітності і пологів, є основним з них. Гіперглікемія матері

викликає гіперглікемію плода, спонукаючи підшлункову залозу плода синтезувати надмірну кількість інсуліну. Коли під час пологів гіперглікемія матері перевищує 6,94 ммоль/л посилюється природне зниження концентрації глюкози в плазмі новонародженого після пологів. У важких випадках неонатальна гіпоглікемія може зберігатися протягом тривалого періоду, навіть до 48 год або довше. Клінічні прояви включають млявість, збудження та судоми, що вимагає раннього виявлення та втручання для пом'якшення тяжких наслідків для найближчого та віддаленого здоров'я новонародженого.

Гіпокальціємія. У контексті ЦД дефіцит магнію у матерів може призвести до гіпомагніємії у плода, яка у свою чергу викликає функціональний гіпопаратиреоз і гіпокальціємію у новонародженого. Немовлята, народжені матерями, хворими на діабет, стикаються з підвищеним ризиком асфіксії при народженні та недоношеності, що ще більше ускладнює їхній стан здоров'я.

4.14. Спостереження жінки та вплив на ускладнення, пов'язані з діабетом

4.14.1. Спостереження до зачаття

Численні ускладнення, пов'язані з діабетом, такі як ВВР, пов'язані з впливом материнської гіперглікемії на розвиток ембріона протягом перших тижнів зачаття. Визнаючи це критичне вікно вразливості, догляд до зачаття є ключовим для покращання результатів для матері та плода.

Для жінок із ЦД, які планують вагітність, необхідний доступ до спеціалізованої послуги до зачаття. Ці послуги спрямовані на навчання жінок та їхніх сімей щодо зворотного впливу вагітності на діабет і навпаки, надаючи розуміння стратегій виявлення ризиків і їх пом'якшення.

Обговорення в рамках догляду до зачаття має включати роль дієти, маси тіла та фізичних вправ. Жінки з ІМТ понад 27 кг/м² мають отримати рекомендації щодо контролю маси. Оцінка використання ліків та їх безпеки під час вагітності має вирішальне значення, за необхідності вносяться корективи. Нормалізація рівня глюкози в крові є наріжним каменем у догляді перед зачаттям. Завдяки досягненню глікемічного контролю до зачаття зменшується ймовірність несприятливих наслідків, пов'язаних із гіперглікемією матері під час ембріонального розвитку. Жінки із ЦД-1, які планують вагітність, мають прагнути рівня

глюкози в плазмі натще 5–7 ммоль/л, а перед їжею – 4–7 ммоль/л. В ідеалі рівень HbA1c має бути нижче 6,5 %. Цей проактивний захід значною мірою сприяє зниженню частоти ВВР та оптимізації загального перинатального здоров'я.

Добавки фолієвої кислоти є важливим профілактичним заходом проти ДНТ та підтримують здоровий розвиток ембріона. Жінкам із наявним ЦД рекомендується розпочинати щоденний прийом 1 мг фолієвої кислоти принаймні за 3 міс до зачаття, продовжуючи до 12-го тижня вагітності. Крім того, раннє виявлення та лікування діабетичних судинних ускладнень є невід'ємним аспектом догляду до зачаття. Усунення цих ускладнень до зачаття не тільки покращує здоров'я матері, але й покращує загальний прогноз як для матері, так і для плода.

4.14.2. Спостереження вагітної

Допологовий догляд за особами, які страждають на діабет, призначений для виявлення та усунення ризиків преєклампсії та затримки розвитку плода разом із забезпеченням постійної оптимізації рівня глюкози. Спільна допомога міждисциплінарної команди, включно з акушерами, ендокринологами, консультантами з діабету, дієтологами є важливою для задоволення різноманітних потреб у догляді цих жінок.

Подібно догляду до зачаття, основною метою допологового догляду є підтримка адекватного рівня цукру. Цільові рівні капілярної глюкози в плазмі, якщо їх можна досягти без викликання проблемної гіпоглікемії, включають 4–5,3 мМоль/л (натщесерце), 4–7,8 мМоль/л (через 1 год після їжі) та/або 4–6,4 мМоль/л (через 2 години після їжі). Жінкам із ЦД-1, ЦД-2 або ГЦД, у яких спостерігається нестабільний рівень глюкози в крові, рекомендується постійний моніторинг рівня глюкози. Рекомендується також вимірювати рівень HbA1c під час первинного огляду всіх вагітних жінок з уже існуючим діабетом, планово повторюючи тест у другому та третьому триместрах, враховуючи що рівень вище 6,5 % свідчить про підвищений ризик вагітності.

Жінки з високим ризиком розвитку ГЦД, у тому числі з ІМТ понад 30 кг/м², анамнезом попередньої макросомної дитини, сімейним анамнезом діабету (родич(-ка) першого ступеня із ЦД) або належністю до етнічної групи з високою поширеністю діабету слід запропонувати 75,0 2-годинний ПТТГ між 24 і 28 тиж-

нями вагітності. Жінкам із ГЦД в анамнезі рекомендується якнайшвидше після запису запропонувати або ранній самоконтроль рівня глюкози в крові, або ПТТГ. Якщо результати першого ПТТГ нормальні, слід запропонувати наступне ПТТГ (натще 5,6 ммоль/л або вище та/або 2-годинний рівень глюкози в плазмі крові 7,8 ммоль/л або вище) рекомендовано вимірювати HbA1c. Це допомагає виявити жінок, у яких може бути вже існуючий ЦД-2, і забезпечити їм належне спостереження.

Визнаючи підвищений ризик прееклампсії у жінок з уже існуючим діабетом, прийом аспірину (75–150 мг) слід починати з 12 тижнів і продовжувати протягом всієї вагітності, щоб значно знизити ризик раннього початку прееклампсії.

Жінкам з ЦД рекомендується детальне ультразвукове дослідження на терміні 20 тижнів, щоб виявити аномалії розвитку плода, приділяючи особливу увагу анатомії серця.

Спостереження за ростом і благополуччям плода має вирішальне значення для матерів із ЦД. Ультразвукове сканування кожні 4 тижні оцінює ріст плода, амніотичну рідину та, якщо рекомендовано, доплерівське дослідження плода. Для жінок із високим ризиком ЗРП, наприклад із захворюваннями судин або нефропатією, інтервал сканування слід визначати в кожному конкретному випадку. Рутинна кардіотокографія (КТГ) або біофізичні тести не показані, якщо не виникає занепокоєння щодо благополуччя плода, тоді лікування має бути індивідуальним.

4.14.3. Спостереження під час пологів

Вагітним з неускладненим ЦД-1 або ЦД-2 рекомендовано розродження між 37 і 38 тижнями плюс 6 днів вагітності шляхом індукованих пологів або, якщо необхідно, кесаревого розтину. Ранні пологи до 37 тижнів можна розглянути для тих, хто страждає на ЦД і має метаболічні або інші ускладнення у матері чи плода. Якщо пологи очікуються до 35 тижнів і обставини дозволяють, слід ввести стероїди для профілактики респіраторного дистрес синдрому (РДС). Однак слід проводити ретельний моніторинг рівня цукру та введення інсуліну, якщо це необхідно, відповідно до місцевих рекомендацій.

Жінкам з ГЦД рекомендується народжувати не пізніше 40 тижнів плюс 6 днів, а спосіб пологів буде залежати від акушерських показань. Для жінок з ГЦД і ускладненнями у матері чи плода слід розглянути можливість ранніх пологів.

Важливо підкреслити, що ЦД не слід розглядати як протипоказання до вагінальних пологів після попереднього кесаревого розтину. У випадках, коли вагітні із ЦД мають макросомний плід, потрібно ретельно визначити ризики та переваги вагінальних пологів, індукції пологів та кесаревого розтину. Плановий кесарів розтин слід розглянути, якщо ПМП перевищує 4,5 кг для зменшення ризику пологової травми. Діти від вагітності на тлі ЦД мають у 2–4 рази більший ризик дистоції плечей порівняно з немовлятами з такою ж масою при народженні від матерів без діабету. Клініцисти мають залишатися пильними щодо можливості дистоції плечей, а акушери – володіти методами діагностики дистоції та технічними навичками ведення пологів.

Розділ 5

ГЕСТАЦІЙНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

На сьогодні серед міжнародних асоціацій немає консенсусу щодо діагностичних критеріїв універсального скринінгу на ГЦД. Гестаційний цукровий діабет визначається як непереносимість вуглеводів різного ступеня тяжкості з початком або першим розпізнаванням під час вагітності. Тому на початок вагітності деякі жінки вже можуть мати позитивний тест на порушення толерантності до глюкози (ПТГ) та/або збільшення рівня глюкози натщесерце. Визначення застосовується незалежно від методу лікування та/або збереження стану після вагітності. Непереносимість вуглеводів матір'ю відображає постійний ризик несприятливих перинатальних наслідків.

5.1. Зміна фізіології на патофізіологію

Першою умовою для встановлення ГЦД як захворювання є демонстрація зміни норми до патофізіології.

Вагітність людини характеризується як інсулінорезистентний стан. Незважаючи на те, що резистентність до інсуліну в загальній популяції варіюється в чотири-п'ять разів, спостерігається відносно рівномірне збільшення резистентності до інсуліну на 40–50 % (від прегравідарного стану) резистентності до інсуліну та збільшення секреції інсуліну.

Іншим фактором, який може сприяти підвищенню резистентності до інсуліну під час вагітності, є збільшення жиру в організмі або зміна його розподілу, що починається на ранніх термінах вагітності. Встановлено, що ожиріння саме по собі викликає резистентність до інсуліну. Загальний окислювальний і неокислювальний метаболізм глюкози обернено пропорційний до збільшення співвідношення вісцерального та підшкірного жиру у жінок із ожирінням та до загального вмісту жиру у жінок з нормальним ІМТ. Якою б не була причина підвищеної резистентності до інсуліну під час вагітності у жінок, які зберігають нормальну толерантність до глюкози, вона компенсується збільшенням секреції інсуліну в 3–3,5 рази. Отже, ступінь інсулінорезистентності після 18–20 тижнів вагітності залежить головним чином від прегравідарної резистентності до інсуліну матері, яка є досить різноманітною, та на 40–50 % підвищується через плацентарні фактори.

Кількість інсуліну, що вивільняється при певному рівні резистентності до інсуліну, нижча у людей з аномальною толерантністю до глюкози порівняно з нормальною. Хоча ГЦД визначається як непереносимість вуглеводів різного ступеня тяжкості з початком або першим виявленням під час вагітності, визначення застосовується незалежно від того, чи стан зберігається після вагітності, але не виключає можливості того, що непереносимість глюкози могла виникнути ще до вагітності. Жінки, у яких розвивається ГЦД, фактично генетично схильні до розвитку ЦД-2, оскільки вони, як правило, мають обтяжений сімейний анамнез. Деякі стресори, пов'язані з вагітністю, ймовірно, провокують розвиток захворювання раніше, ніж якби вони не завагітніли.

Подібно до інших груп, генетично сприйнятливих до ЦД-2, було показано, що жінки з попереднім ГЦД і нормальною толерантністю до глюкози мають дефекти метаболізму глюкози. У двох дослідженнях було виявлено інсулінорезистентність у 50 % жінок із нормальною толерантністю до глюкози та попереднім ГЦД.

5.2. Неонатальні ускладнення

Несприятливі наслідки, які найчастіше асоціюються з ГЦД, включають підвищену перинатальну смертність, макросомію, дистоцію плечового суглоба, родову травму, прееклампсію, неонатальну гіпоглікемію, гіпокальціємію, гіпербілірубінемію та поліцитемію. Крім того, існують довгострокові наслідки, пов'язані з ГЦД, такі як підвищений ризик розвитку діабету в майбутньому у матері та підвищений ризик ожиріння та непереносимості глюкози у її дитини.

Перинатальна смертність є найбільш значущим результатом вагітності з ГЦД. Вперше повідомили про зв'язок між ГЦД і перинатальною смертю O'Sullivan J.B. і Mahan C., задокументувавши ризик 6,4 % лише у жінок з ГЦД, які були старше 25 років. Однак рівень ризику перинатальної смерті відрізняється в різних дослідженнях у зв'язку з різними критеріями діагностики ГЦД.

Результати ретроспективного когортного дослідження в США (1995–1997) за участю більше 10 млн вагітних жінок показало рівень внутрішньоутробної смерті плода 0,4 % при вагітності без діабету і 0,59 % з ЦД (без уточнення типу).

Поширеність гіпербілірубінемії у новонароджених від матерів із ГЦД цікавить неонатологів як найпоширеніший стан, який може потребувати лікування. У *табл. 6* наведені результати декількох досліджень, які вивчали рівень білірубінемії у новонароджених від матерів із ГЦД, у тому числі залежно від лікування ГЦД. За даними цих досліджень, гіпербілірубінемія у новонароджених від матерів з ГЦД зустрічається частіше, ніж у дітей від здорових матерів, а в когорті новонароджених від матерів з ГЦД поширеність гіпербілірубінемії вище серед дітей від матерів із нелікованим ГЦД.

Таблиця 6

Поширеність гіпербілірубінемії у новонароджених від вагітності з ГЦД

Визначення	Автори	Популяція	N	Частота (%)
≥ 171 мкМоль/л	Gabbe SG. зі співав.	ГЦД лікований	261	15,7
> 205 мкМоль/л	Hod M. зі співав.	ГЦД лікований	731	5,2
> 205 мкМоль/л	Magee LA. зі співав.	ГЦД	96	15,6
		Без ГЦД	521	10,6
≥ 205 мкМоль/л	Langer O. зі співав.	ГЦД інтенсивне лікування	1145	7,6
		ГЦД звичайне лікування	1316	7,9
> 205 мкМоль/л	Langer O. зі співав.	ГЦД нелікований	555	11,0
		ГЦД лікований	1110	9,0
		Без ГЦД	1110	4,0

Ще більшу зацікавленість у неонатологів викликає гіпоглікемія у новонароджених від матерів з ГЦД як потенційно небезпечне ускладнення для життя та здоров'я дитини. В *табл. 7* наведені дані про поширеність гіпоглікемії у новонароджених від матерів з ГЦД в перші години та дні життя

Таблиця 7

Поширеність неонатальної гіпоглікемії

Визначення	Автори	Популяція	N	Частота (%)
$< 1,7$ мМоль/л (M $< 2500,0$), $< 1,1$ мМоль/л (M $> 2500,0$)	Gabbe SG. зі співав.	ГЦД лікований	261	6,5
$< 1,7$ мМоль/л до 72 год. $< 2,2$ мМоль/л після 72 год	Hod M. зі співав.	ГЦД лікований	731	5,2
Повторне визначення $< 1,7$ мМоль/л у віці < 4 годин життя	Langer O. зі співав.	ГЦД інтенсивне лікування	1145	3,8
		ГЦД звичайне лікування	1316	20,0
$< 1,7$ мМоль/л < 2 год після народження	Jang HC. зі співав.	ГЦД лікований	65	7,7
Симптоматична гіпоглікемія	Persson B. зі співав.	Лікування ГЦД легкого ступеня	233	0,9
		ГЦД лікований	222	2,3

Визначення	Автори	Популяція	N	Частота (%)
< 1,7 мМоль/л < 1 год після народження	Schaefer-Graf UM. зі співав.	ГЦД лікований	154	40,3
Повторне визначення 2,2 мМоль/л у віці < 4 годин життя	Langer O. зі співав.	ГЦД, лікування глібуридом*	201	9,0
		ГЦД лікування інсуліном	203	5,9
< 2,2 мМоль/л	Langer O. зі співав.	ГЦД не лікований	555	7,0
		ГЦД лікований	1110	14,0
		Без ГЦД	1110	2,0
< 2,0 мМоль/л	Landon M. зі співав.	ГЦД легкого ступеня без лікування	473	15,0
* Пероральний протидіабетичний препарат – похідне сульфосечовини другого покоління				

Макросомія є несприятливим перинатальним наслідком, з якою пов'язані такі ускладнення, як кесарів розтин, дисточія плечей та пошкодження плечового сплетення. Загальний рівень макросомії для популяції без ЦД становить 7–9 %, а при ГЦД залежить від лікування. Якщо належного глікемічного контролю не досягнуто, частота макросомії може сягати 20–45 %. Макросомія плода є результатом діабетичної фетопатії та характеризується органомегалією. Ускладненнями, прямо чи опосередковано пов'язаними з макросомією плода, є неонатальна гіпоглікемія, гіпокальціємія, гіпербілірубінемія та поліцитемія, і, окрім пологової травми, все це є наслідком нелікування або неадекватного лікування ГЦД.

Надмірний ріст плода спостерігається у 50 % вагітностей, ускладнених ГЦД. Прискорений ріст плода пов'язаний із глікемічним профілем матері. Найточнішим способом для характеристики надлишкового росту є оцінка складу тіла, який включає м'язову масу тіла і масу тіла без жиру. М'язова маса тіла є метаболічно активною тканиною і є відносно стабільною внутрішньоутробно. В організмі макросомних немовлят, які потребували народження шляхом кесарева розтину, збільшена кількість жиру та зменшена маса тіла без жиру порівняно з дітьми жінок з нормальною толерантністю до глюкози.

Дослідження показують, що дитина матері, яка страждає на ЦД, залишається у групі підвищеного ризику різноманітних порушень розвитку: ожиріння, ПТГ або діабету та зниження нейроповедінкових здібностей.

5.3. Поширеність неонатальних ускладнень при ГЦД залежно від якості контролю глікемії

Дані про поширеність неонатальних ускладнень суттєво різняться залежно від обраного алгоритму діагностики та менеджменту ГЦД. Оцінюючи результати дослідження, доцільно враховувати розмір вибірки та потужність, призначену для дослідження, яка зростає зі збільшенням розміру вибірки.

У *табл. 8* представлені результати досліджень частоти макросомії та ВГВ дитини при нелікованому ГЦД.

Таблиця 8

Частота великих немовлят для гестаційного віку при нелікованому ГЦД

Автори досліджень	Макросомія (%) (≥ 4000 g)	ВГВ (%) (≥ 90 перцетиля)	Кількість спостережень, <i>n</i>
O'Sullivan J. зі співав.	15	30	259
Coustan DR. зі співав.	41	47	34
Coetzee EJ. зі співав.	32	55	22
Li D. зі співав.	7	29	73
Hod M. зі співав.	22	34	32
Langer O. зі співав.	17	29	555
Sermer M. зі співав.	–	35	150
Adams K. зі співав.	44	44	16
Ostlund I. зі співав.	33	25	211
Landon M. зі співав.	14,3	14,5	473

Проаналізовано результати дослідження перинатальних наслідків (ВГВ, РДС, гіпоглікемія, гіпербілірубінемія, дисточія плечей та мертвонародження) залежно від інтенсивності лікування ГЦД (*табл. 9*).

Таблиця 9

Залежність перинатальних наслідків від інтенсивності лікування ГЦД

Перинатальні наслідки	Звичайне	Посилене	Нелікований
Макросомія (%)	13.6	7.01	16.8
Великий для гестаційного віку (%)	20.1	13.1	29.4
Метаболічні ускладнення (%)	13.3	3.1	29.0
Респіраторні ускладнення (%)	6.2	2.3	12.0
Дисточія плечей (%)	1.4	0.4	2.5
Мертвонародження (на 1000)	3.6	1.0	4.2
Кесарів розтин (%)	22.0	15.0	23.7
Кількість спостережень	1316	1145	555

Таким чином, результат вагітності з ГЦД корелює з якістю контролю глікемії і безпосередньо залежить від методу та інтенсивності лікування.

Розділ 6

ГЕСТАЦІЙНИЙ ДІАБЕТ ПРИ ВАГІТНОСТІ ДВІЙНЕЮ

З поширенням репродуктивних технологій значно збільшилась кількість багатоплідних вагітностей. Однак вагітність двійнею має унікальні характеристики: ще більше підвищення інсулінорезистентності та більша потреба у поживних речовинах у зв'язку з наявністю двох плодів. Більшість типових ускладнень, пов'язаних з ГЦД, таких як ВГВ-плоди, макросомія та дистоція плечей, менш актуальні для вагітностей двійнею, враховуючи повільніший ріст плодів двійні та ранній гестаційний вік при народженні порівняно з одноплідними вагітностями. З цих причин було поставлено під сумнів, чи слід вважати більшу інсулінорезистентність, що спостерігається при вагітностях двійнею, фізіологічною та потенційно корисною. У цьому випадку для скринінгу та діагностики ГЦД при вагітностях двійнею слід використовувати специфічні для двійні критерії замість стандартних критеріїв, що використовуються при одноплідних вагітностях.

6.1. Захворюваність на ГДМ при вагітності близнюками

ГЦД ускладнює від 3 до 9 % вагітностей з близнюками. Однак питання про те, чи є частота ГЦД при близнюках вищою, ніж при одноплідних вагітностях, є дискусійним. Суперечливі дані переважно пояснюються недостатніми розмірами вибірки в дослідженнях. У нещодавньому великому популяційному дослідженні в Онтаріо (Канада) порівняно частоту ГЦД між близнюками та одноплідними вагітностями у великій вибірці з 270 843 вагітностей, з яких 3 901 (1,4 %) були близнюками. Жінки з близнюками мали більший ризик ГЦД, головним чином через більший ризик розвитку ГЦД, що лікується дієтою, а не інсуліном. Ці дані свідчать про те, що вища частота ГЦД у близнюків порівняно з одноплідною вагітністю обмежується випадками легкої форми ГЦД.

6.2. Патофізіологія ГЦД при вагітності близнюками

Вищу частоту легкого (лікованого дієтою) ГЦД у жінок з двійнею можна пояснити відмінностями в патофізіології ГЦД у цій популяції. При одноплідних вагітностях ГЦД пояснюється переважно нездатністю материнської підшлункової залози компенсувати фізіологічне збільшення інсулінорезистентності під час вагітності через субклінічну дисфункцію β -клітин у матері (рис. 13). Цей

механізм відповідає за добре встановлений зв'язок між ГЦД та майбутнім ЦД-2 у матері. При вагітності двійнею певна частка випадків легкого ГЦД, ймовірно, може бути наслідком більшого тимчасового збільшення інсулінорезистентності, що спостерігається при цих вагітностях, через вищі рівні діабетогенних гормонів, а не через дисфункцію β -клітин у матері. Таким чином, легкий ГЦД може виникати при двійнях, незважаючи на адекватну відповідь підшлункової залози, яка була б достатньою для компенсації нормального збільшення інсулінорезистентності, що спостерігається при одноплідних вагітностях, але недостатньою для протидії більшому збільшенню інсулінорезистентності, що спостерігається при двійнях (рис. 13). Цю концепцію підтверджує популяційне когортне дослідження, яке показало, що жінки з ГЦД під час вагітності двійнею мали приблизно на 25 % меншу ймовірність розвитку ЦД-2 в майбутньому, ніж ті, хто мав ГЦД під час вагітності з одним плодом. Ці результати підтверджують, що діагноз легкого ГЦД при вагітності двійнею найімовірніше є результатом більшого тимчасового підвищення інсулінорезистентності, ніж відображає схильність до ЦД-2 через дисфункцію β -клітин у матері.

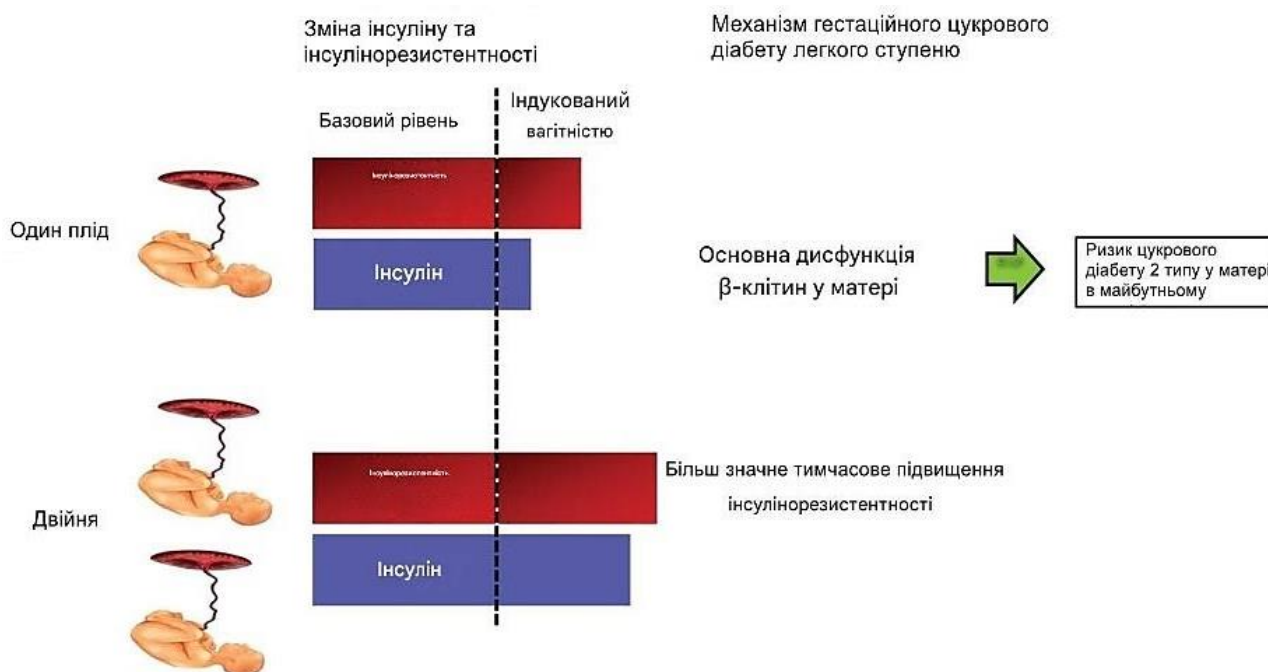


Рис. 13. Патофізіологія ГЦД при одноплідній вагітності та вагітності двійнею
Скорочення: ЦД-2 – цукровий діабет 2-го типу; ГЦД – гестаційний цукровий діабет

При одноплідній вагітності (верхня панель) ГЦД пов'язують насамперед з нездатністю материнської підшлункової залози компенсувати фізіологічне підвищення інсулінорезистентності під час вагітності. Цей механізм відповідає

за добре встановлений зв'язок між ГЦД і майбутнім ЦД-2 у матері. При вагітності двійнею (нижня панель) певна частка випадків легкої форми ГЦД, ймовірно, є наслідком більшого транзиторного підвищення резистентності до інсуліну, що спостерігається при таких вагітностях (а не через основну дисфункцію β -клітин у матері), незважаючи на адекватну реакцію підшлункової залози, яка була б достатньою для компенсації нормального підвищення резистентності до інсуліну, що спостерігається при одноплідній вагітності, але недостатньою для протидії більшому підвищенню резистентності до інсуліну, яке спостерігається при вагітності двійнею

6.3. ГЦД при вагітності двійнею та несприятливі наслідки

Незалежно від механізмів, що лежать в основі ГЦД при вагітності двійнею, найбільш актуальним для лікарів є питання, чи пов'язаний ГЦД при вагітності двійнею з тими ж типовими ризиками, що спостерігаються при одноплідній вагітності, такими як ГЦД, макросомія, дистоція плечових суглобів, родова травма, прееклампсія, кесарів розтин, а також неонатальні ускладнення, такі як гіпоглікемія, жовтяниця та респіраторний дистрес. Обґрунтування цього питання є зрозумілим. Деякі з цих ускладнень (наприклад макросомія та дистоція плечового суглоба) не є актуальними для вагітності двійнею з огляду на більш ранній гестаційний вік при народженні та повільніший внутрішньо-утробний ріст. Інші ускладнення (наприклад прееклампсія, кесарів розтин та неонатальні ускладнення) є більш поширеними при вагітності двійнею незалежно від наявності ГЦД, тому легка форма ГЦД навряд чи вплине на ці ризики при вагітності двійнею.

Дані про зв'язок ГЦД з несприятливими наслідками при вагітності двійнею суперечливі. Хоча деякі з них не виявили зв'язку між ГЦД і несприятливими наслідками вагітності, інші виявили, що ГЦД пов'язаний з підвищеним ризиком прееклампсії, прискореним ростом плода, госпіталізацією у відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) і респіраторними ускладненнями у новонароджених. У метааналізі 13 досліджень щодо зв'язку ГЦД з несприятливими наслідками при вагітності двійнею ГЦД не був пов'язаний з ризиком ВГВ плода, низькою оцінкою за шкалою Апгар, респіраторною захворюваністю

або неонатальною гіпоглікемією. Дослідники дійшли висновку, що ГЦД при вагітності двійнею не асоціюється з несприятливими наслідками.

У нещодавньому великому популяційному дослідженні був оцінений зв'язок ГЦД з несприятливими наслідками вагітності при одноплідній вагітності ($n = 266\,942$) і при вагітності двійнею ($n = 3\,901$). При одноплідній вагітності ГЦД був пов'язаний з несприятливими наслідками для матері і новонародженого, включаючи прееклампсію, кесарів розтин, передчасні пологи, ВГВ плід, госпіталізацію до ВІТН, РДС, жовтяницю і неонатальну гіпоглікемію. На противагу цьому при вагітності двійнею ці зв'язки були або несуттєвими, або слабшими, ніж при одноплідній вагітності.

6.4. Легка форма ГЦД при вагітності двійнею та ріст плодів

У 2021 р. були опубліковані результати великого дослідження, яке охопило 26 645 вагітних жінок. Метою дослідження було порівняння зростання плода (плодів) при вагітності одним плодом та двійнею з та без ГЦД. Нещодавно ми проаналізували 94 437 сонографічних оцінок маси плода, щоб визначити вплив ГЦД на ріст плода при вагітності двійнею з ГЦД і без неї ($n = 180$ і $1\,701$ відповідно) і, окремо, при одноплідній вагітності з ГЦД і без неї ($n = 1\,894$ і $22\,876$ відповідно) (*рис. 14*). Середня маса плодів відповідно до гестаційного віку представлена для жінок з одноплідною вагітністю червоним кольором, з двійнею – зеленим; вагітність без ГЦД представлена суцільною лінією, а ускладнена ГЦД – пунктиром. На *рис. 14А* порівняно зростання плодів по групах: ГЦД асоціюється з прискореним ростом плода при одноплідній вагітності, але не при вагітності двійнею. Стратифікація за типом лікування ГЦД наведена на *рис. 14Б* – корекція ГЦД дієтою (легкий перебіг ГЦД), *рис. 14В* – медикаментозне лікування. При легкому перебігу ГЦД збільшене зростання плода спостерігалось тільки при одноплідній вагітності ($p < 0,001$) (*рис. 14Б*), а при більш серйозному перебігу, який вимагає медикаментозного лікування ГЦД, збільшене зростання плода спостерігалось в обох групах ($p < 0,001$) (*рис. 14В*). Цей останній висновок піднімає питання про те, чи може легка форма ГЦД при вагітності двійнею мати потенційно сприятливий вплив, зменшуючи ризик затримки росту плода.

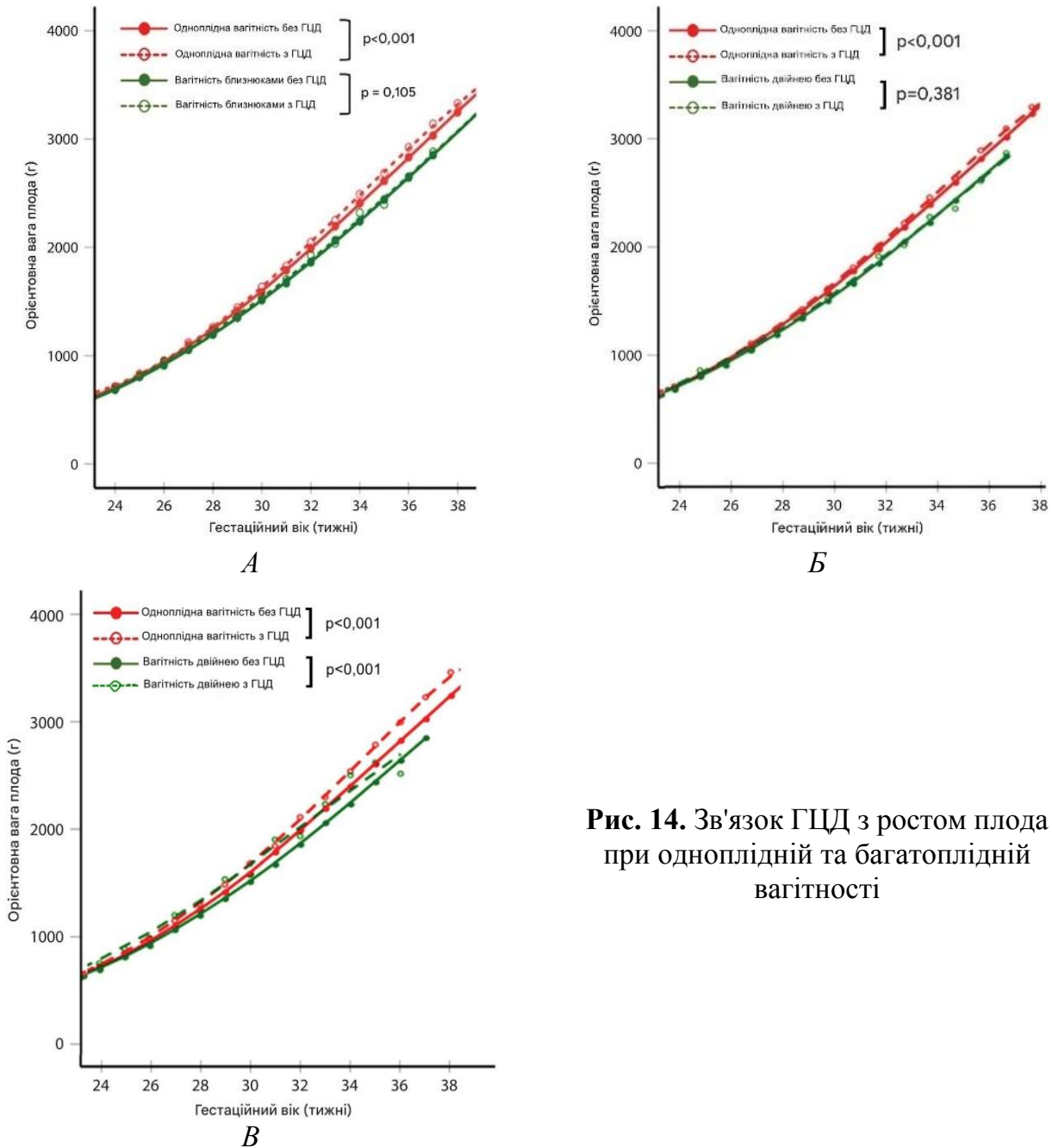


Рис. 14. Зв'язок ГЦД з ростом плода при одноплідній та багатоплідній вагітності

На *рис. 15* представлений розподіл дітей груп порівняння за процентилями маси тіла: А – при одноплідній вагітності, Б – у близнюків. У групі одноплідної вагітності з ГЦД виявлена нижча частка плодів у < 20-му і 20–39-му центилях і вища частка плодів у 60–79-му і ≥ 80 -му центилях порівняно з вагітностями без ГЦД (*рис. 15А*). На противагу цьому при вагітності двійнею криві розподілу для вагітностей з ГЦД та без нього були подібними, і не було зсуву кривої розподілу праворуч для вагітностей із ГЦД (Б). Єдина достовірна відмінність у групі двійні між вагітностями з ГЦД та без нього стосувалася маси плода < 20-го центиля ($p = 0,012$).

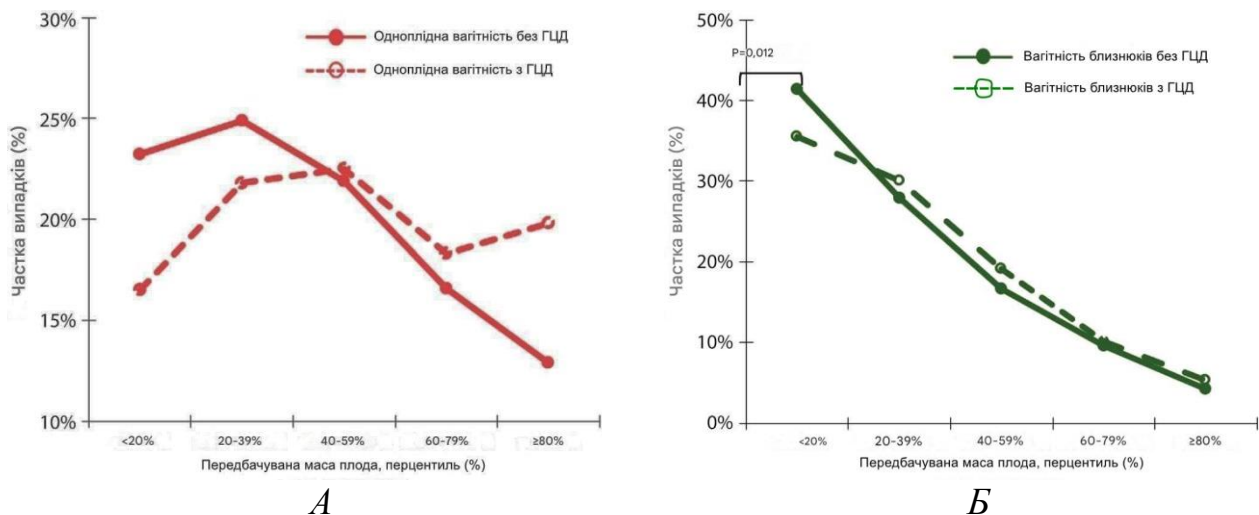


Рис. 15. Розподіл перцентилів маси тіла плода при вагітності з ГЦД та без нього при одноплідній вагітності та двійні

Вагітність двійнею асоціюються з вищою частотою розвитку ГЦД легкого ступеня, яка у свою чергу рідше викликає ускладнення вагітності та прискорене зростання плода, ніж при одноплідній вагітності. Крім того, є спостереження, що суворий глікемічний контроль при легкому ступені ГЦД при вагітності двійнею може підвищити ризик ЗРП. Ці дані ставлять під сумнів, чи є більший транзиторий ріст інсулінорезистентності, що спостерігається при вагітності двійнею (який часто визначають як «легкий ГЦД» на основі стандартних діагностичних критеріїв), патологією, яка потребує лікування, чи він є фізіологічним перебільшенням нормального росту інсулінорезистентності, який відбувається при одноплідній вагітності (який призначений для підтримки метаболічних потреб двох плодів).

Ці дані підтверджують необхідність розробки специфічних для двійні критеріїв скринінгу та діагностики ГЦД, які допоможуть уникнути гіпердіагностики ГЦД та зменшити ризики, пов'язані з надмірним лікуванням легкого ступеня ГЦД при вагітності двійнею. Однак даних щодо специфічних для двійні скринінгових та діагностичних критеріїв недостатньо. До отримання таких даних рекомендується при скринінгу, діагностиці та лікуванні ГЦД при вагітності двійнею дотримуватися тих самих підходів, що й при одноплідній вагітності, підтримувати суворий глікемічний контроль при вагітності двійнею з легким ступенем ГЦД та забезпечувати адекватний приріст маси тіла матері під час вагітності, особливо якщо є підозра на малу масу одного або обох близнюків.

Розділ 7

СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПЛОДОМ ПРИ ВАГІТНОСТІ З ДІАБЕТОМ

Вагітність, ускладнена ЦД, пов'язана з підвищеним ризиком несприятливих наслідків для плода, новонародженого та матері. Рівень мертвонародження та перинатальної смертності підвищується у матерів з уже існуючим діабетом та у матерів із ГЦД порівняно із загальною акушерською популяцією. За останні кілька десятиліть було запропоновано декілька стратегій допологового спостереження за плодом для зменшення перинатальних ускладнень, але жоден з них не був адекватно оцінений у рандомізованих контрольованих дослідженнях. Таким чином, доступні лише дані спостережень і клінічне обґрунтування для підтримки використання методів спостереження за плодом як стратегії зменшення перинатальних ускладнень у цій популяції.

7.1. Рівень мертвонародження при діабетичних вагітностях

У багатьох дослідженнях оцінювали показники мертвонароджуваності або перинатальної смертності серед жінок із ЦД. Показник мертвонароджуваності при ЦД-1 коливається від 18 до 25 на 1 000 пологів, що становить у 3–5 разів більше порівняно із загальною акушерською популяцією. При ЦД-2 показники мертвонародження коливаються від 12 до 29 на 1 000 пологів, що у 2–5 разів більше. У жінок із ГЦД рівень мертвонароджуваності значно нижчий і коливаються між 5 і 7 на 1 000 народжень. Цей показник дещо вищий за середній рівень мертвонародження в популяції, але за даними метааналізу різниця не є статистично значущою.

Гестаційний вік на момент пологів та антропометричні дані плода відіграють важливу роль щодо показників мертвонароджуваності. Велике ретроспективне дослідження, що включало вагітність, ускладнену гестаційним або вже наявним діабетом у 834 631 жінки, продемонструвало збільшення показників мертвонароджуваності зі збільшенням терміну вагітності. Деякі дослідження показують, що понад третина всіх мертвонароджень відбувається після 37 тижнів вагітності і багато з них демонструють підвищений ризик після 32 тижнів вагітності. Відносний ризик мертвонародження становив 21,8 у великих для гестаційного віку плодів і 13,5 у малих для гестаційного віку плодів порівняно із загальною популяцією.

7.2. Причини мертвонародження

Патофізіологія мертвонародження під час вагітності жінок з діабетом багатофакторна. Частота ВВР збільшується при прегестаційному діабеті порівняно із загальною популяцією, що становить 25–50 % усіх втрат плода. Цей широкий діапазон можна пояснити виключенням переривання вагітності в деяких дослідженнях, а також використанням різних методологій для класифікації причини смерті.

Васкулопатія матері може сприяти порушенню функції плаценти, що призводить до зниження постачання плода киснем і поживними речовинами. Хронічна гіперглікемія матері викликає гіперглікемію та гіперінсулінемію плода через надмірну стимуляцію β -клітин підшлункової залози плода. Це призводить до прискороного росту плода, надмірного накопичення підшкірного жиру та до збільшення накопичення глікогену в печінці, а також спричиняє збільшення споживання кисню плодом, що може призвести до гіпоксемії та ацидозу плода. Плід адаптується до хронічної гіпоксемії шляхом перерозподілу кровотоку, привілейованого постачання мозку та серця та збільшення синтезу ЕРО, вироблення еритроцитів та здатності до перенесення кисню. Існує велика кількість доказів хронічної гіпоксемії плода у діабетиків, вагітностей, документально підтверджених підвищеними рівнями ЕРО в амніотичній рідині після внутрішньоутробної смерті, низьким рівнем феритину у новонароджених, а також підвищеною частотою патологічного серцевого ритму плода, низькими балами за шкалою Апгар і ацидозом пуповинної крові.

Серце плода також може безпосередньо постраждати від гіперглікемії, гіперінсулінемії та гіпоксії, а серцева дисфункція є іншою можливою причиною мертвонародження. Повідомлялося про підвищення рівнів мозкового натрій-уретичного пептиду (BNP), його попередника pro-BNP і тропоніну в пуповинній крові новонароджених від матерів із ЦД-1. Проте навіть після ретельного дослідження відомих причин мертвонародження близько 50 % внутрішньоутробних смертей плода під час вагітності з діабетом залишаються нез'ясованими. Більшість з них відбувається у жінок із субоптимальним контролем глікемії на пізніх термінах вагітності.

7.3. Вплив глікемічного контролю матері на показники мертвороджуваності

Існує багато доказів того, що субоптимальний глікемічний контроль матері під час вагітності підвищує ризик несприятливих наслідків для плода, включаючи вади розвитку та мертвонародження, і що покращений глікемічний контроль зменшує мертвонародження. У жінок із ЦД-1 високі рівні HbA1c на пізніх термінах вагітності асоціюються з підвищеним ризиком внутрішньоутробної смерті.

Існують обмеження щодо використання HbA1c як маркера глікемічного контролю під час вагітності, оскільки це грубий показник рівня глюкози протягом кількох тижнів. Нормальний рівень HbA1c може не відображати важливих коливань рівня глюкози, що спостерігаються протягом дня, з епізодами гіпоглікемії, що чергуються з гіперглікемією. У клінічній практиці відомо, що профілі глюкози із самоконтролем ефективніші, але необхідні додаткові докази для встановлення чіткого зв'язку між цією практикою та рівнем мертвороджуваності.

7.4. Спостереження за плодом

Основна мета нагляду за плодом під час вагітності з ЦД – уникнути мертвонародження без зайвих втручань, особливо тих, які пов'язані з ускладненнями недоношеності. Оскільки більшість мертвонароджень у жінок із ЦД відбувається на пізніх термінах вагітності, більшість стратегій спостереження за плодом зосереджуються на третьому триместрі, включаючи додаткові тригери для раннього початку, такі як макросомія, багатоводдя, васкулопатія матері, субоптимальний контроль глікемії та гіпертонія.

7.4.1. Підрахунок рухів плода

Приблизно 30–55 % жінок, які мали мертвонародження, повідомляють про зменшення ворухінь плода на попередньому тижні, і кілька обсерваційних досліджень виявили статистично значущий зв'язок між цими двома ознаками.

Сприйняття матір'ю рухів плода є невід'ємною частиною вагітності людини, і головне питання, пов'язане з цією темою, полягає в тому, чи достатньо суб'єктивної оцінки матір'ю, чи слід рекомендувати формальний підрахунок рухів плода.

Формальний підрахунок ворущінь плода був запроваджений у 1970–80-х роках як метод скринінгу ускладнень, пов'язаних з аномальною оксигенацією та харчуванням плода. Було запропоновано кілька способів формального підрахунку ворущінь плода, що відрізняються кількістю підрахованих ворущінь і тривалістю моніторингу.

Недоліком формального підрахунку ворущінь плода є те, що він може посилити занепокоєння матері та призвести до додаткових візитів і тестів. Деякі дослідження демонструють, що понад 40 % жінок принаймні один раз під час вагітності звертаються з приводу зменшення ворущінь плода, а незаплановані зустрічі з цим мотивом у третьому триместрі трапляються до 10 % вагітностей.

Рандомізовані клінічні випробування, які оцінювали формальний підрахунок ворущінь плода, включали лише жінок із низьким ризиком. Вони повідомляють, що метод «підрахунок до 10» призводить до більш високого комплаєнсу матері та меншої потреби в інших тестах на благополуччя плода порівняно з підрахунком рухів протягом фіксованого періоду часу, але можливість узагальнення цих результатів для популяції високого ризику невизначена. Незважаючи на нестачу надійних наукових доказів на підтримку його використання, офіційний підрахунок ворущінь плода протягом третього триместру вагітності залишається усталеною рекомендацією під час вагітності з високим ризиком, у тому числі у жінок з діабетом.

7.4.2. Передпологова кардіотокографія (КТГ)

Частота серцевих скорочень плода (ЧСС) є непрямим індикатором поточної оксигенації плода, отриманої шляхом оцінки контролю вегетативної нервової системи над серцем, який залежить від ЦНС та оксигенації стовбура мозку. Адекватна функція транслюється появою прискорення ЧСС плода та тонкощами коливання ЧСС, відомими як варіабельність. ЧСС плода також надає інформацію про стиснення пуповини, що запускає судинні барорецептори і раптову гіпоксемію, що запускає судинні хеморецептори, обидва з яких провокують парасимпатичну реакцію.

У науковій літературі можна знайти кілька вказівок щодо інтерпретації КТГ. Рекомендації FIGO 1987 р. є єдиним міжнародним консенсусом із конкретними

рекомендаціями щодо передпологової КТГ. Ці рекомендації були оновлені у 2015 р., досягнувши найбільшого міжнародного консенсусу в цій галузі, але цього разу з особливим акцентом на моніторингу під час пологів. З огляду на те, що патофізіологія особливостей ЧСС залишається незмінною до пологів та під час них, усі системи аналізу / класифікації КТГ можна використовувати протягом всієї вагітності.

При інтерпретації КТГ та визначенні клінічного ведення необхідно враховувати кілька факторів, а саме: термін вагітності та ліки, які приймає матір. Передчасно народжені плоди можуть демонструвати вищий базовий рівень, меншу варіабельність і меншу амплітуду прискорень. Доношені плоди можуть демонструвати базову лінію на нижній межі норми. Депресанти центральної нервової системи (бензодіазепіни, барбітурати, опіоїди, сульфат магнію тощо) та парасимпатичні блокатори (атропін, скополамін) можуть зменшити варіабельність ЧСС і частоту прискорень. Інтеграція інтерпретації КТГ у загальну клінічну картину, включаючи дані УЗД, є важливою для адекватного клінічного лікування.

Допологова КТГ зазвичай використовується протягом третього триместру вагітності з високим ризиком, але зазвичай її можна отримати з 25 тижнів і далі. Повідомляється, що вона має 99,9 % негативну прогностичну цінність, що вказує на те, що нормальне відстеження майже повністю виключає триваючу гіпоксію плода. У минулому існували серйозні очікування, що нормальна передпологова КТГ може передбачити результат щодо наступних днів або навіть тижнів. Зараз визнано, що ці очікування були нереалістичними, враховуючи непередбачуваний перебіг внутрішньоутробної оксигенації, а саме – виникнення гострих або підгострих явищ. Подібним чином КТГ до пологів не може передбачити події, що відбуваються після початку пологів.

Коли виникає прогресуюча плацентарна недостатність, ефект збереження мозку плода захищає центральну нервову систему та стовбур мозку від хронічної гіпоксемії до кінця її перебігу, і тому зміни КТГ є пізніми маркерами прогресування захворювання. Ці ситуації необхідно контролювати разом із багатосудинною фетальною доплерографією, яка забезпечує більш ранні ознаки

аномалій функції плаценти. КТГ в основному корисна для визначення рішення про розродження як маркера дисфункції ЦНС.

Відомо, що інтерпретація КТГ страждає від розбіжностей між спостерігачами, зокрема в оцінці варіабельності, уповільнень та класифікації зображень як підозрілих або патологічних. Інтерпретація передпологових КТГ значною мірою залежить від оцінки варіабельності, ознаки, яку важко визначити. оцінити неозброєним оком, і того, що впливає на недоношеність. Комп'ютерний аналіз КТГ був розроблений у 1980–90-х роках з метою подолання цих обмежень. Було продемонстровано високу прогностичну здатність комп'ютерно оціненої варіабельності ЧСС плода для прогнозування триваючої гіпоксемії плода, документально підтвердженої кордоцентезом, або після народження. Використання комп'ютеризованої КТГ у спостереженні за плодами із затримкою росту показало, що призводить до зниження перинатальної смертності порівняно зі звичайним КТГ. Однак у нормально зростаючих плодів із нормальною доплерівською флоуметрією та чітко нормальним КТГ за візуальним аналізом використання цієї технології, здається, мало виправданим.

КТГ зазвичай рекомендується для спостереження за плодом під час вагітності з високим ризиком, включаючи вагітність матерів із цукровим діабетом, хоча зміни КТГ з'являються пізно в ході прогресуючої гіпоксемії плода, і є обмежені докази ефективності, як продемонстровано в рандомізованих контрольованих дослідженнях. Метааналіз шести рандомізованих контрольованих досліджень, у яких порівнювали використання передпологової КТГ з невикористанням, не показав відмінностей у перинатальній смертності або потенційно запобіжні смерті.

Жінкам із діабетом у передпологовому періоді, як правило, рекомендується проводити КТГ двічі на тиждень, починаючи з 32 тижнів. У разі поганого глікемічного контролю, пошкодження кінцевих органів або додаткових супутніх захворювань (наприклад прееклампсії, затримки розвитку плода) його можна розглянути раніше. Для жінок з ГЦД, контрольованим за допомогою ліків, щотижнева антенатальна КТГ може бути розглянута раніше. Можна розглянути з 32 тижнів і далі або двічі на тиждень, якщо глікемічний

контроль є поганим. Для жінок із ГЦД, які контролюються за допомогою дієти, переваги передпологової КТГ є сумнівними, і можна розглянути можливість відмови від цього тесту або відкладення його використання до 36 тижнів.

7.4.3. Акушерське УЗД

Великі вроджені аномалії частіше трапляються у жінок із прегестаційним діабетом, причому найчастіше виявляються вади нервової трубки та серця. ГЦД також пов'язаний із невеликим підвищенням ризику ВВР, тому ультразвуковий скринінг ВВР як у першому, так і у другому триместрі є основною частиною дослідження та клінічного лікування, особливо у жінок з уже наявним діабетом.

Деякі наукові товариства рекомендують робити фетальну ехокардіограму всім жінкам із прегестаційним діабетом, але вибірковий підхід також може бути прийнятним, включаючи лише жінок із підвищеним периконцепційним рівнем НbA1c або з невизначеними результатами рутинного ультразвукового сканування.

Вагітність у матерів із ЦД без судинних захворювань частіше асоціюється з прискореним ростом плода, тоді як вагітність у жінок із васкулопатією частіше асоціюється з порушенням росту плода. Плоди МГВ пов'язані з підвищеним ризиком материнських ускладнень, таких як інструментальні вагінальні пологи, кесарів розтин, післяпологові кровотечі, розриви статевих шляхів та неонатальні ускладнення, які включають дистоцію плеча, пологову травму, гіпоксію плода та госпіталізацію дитини до ВІТН. Пренатальна ідентифікація МГВ плодів вказує на необхідність покращання контролю глікемії у матері та програмування способів і час пологів. Чутливість УЗД у третьому триместрі у прогнозуванні маси новонароджених понад 4500 г обмежена (22–69 %), але його специфічність висока (98–99 %), що робить його важливим інструментом у клінічній діагностиці.

ЗРП є другим за поширеністю станом, пов'язаним з мертвонародженням. Недіагностована ЗРП становить значну частку мертвонароджень серед доношених дітей. Передбачена маса плода (ПМП) за формулами, які включають окружність голови, живота та довжину стегнової кістки, вважається найточнішим біометричним параметром, незважаючи на його випадкову похибку приблизно в 14 %, що відповідає приблизно 400 г у середнього доношеного плода. Помилки можуть бути вищими у малих і великих плодів.

Більшість карт для сонографічної ПМП призначені для виявлення аномалій розвитку плода, які виникають протягом третього триместру. Точні ультразвукові стандарти є важливими для виявлення аномалій розвитку плода, а вибір стандарту може вплинути на відсоток плодів, що ідентифіковані як МГВ або ВГВ.

Зменшення граничного значення ПМП до рівня менше 3-го центиля зменшує кількість плодів із конституційно МГВ та вибирає популяцію з вищим ризиком, пов'язаним із найгіршими неонатальними наслідками. Включення функціональних даних з пупкової, маткової та середньої частини мозку артеріальної доплерівської флоуметрії сприяє ідентифікації плодів із ЗРП. Послідовний підхід до ідентифікації та лікування ЗРП широко використовується в умовах з високим рівнем ресурсів, де ПМП супроводжується доплерографією, щоб допомогти відрізнити конституційні МГВ від патологічних аномалій росту плода. Подібні підходи використовуються для раціонального ведення та визначення часу втручань.

Доплерівське дослідження кровотоку в артерії пуповини перш за все відображає плацентарну недостатність, що виникла на ранніх стадіях. Існує загальна згода, що ПМП < 10-го центиля та аномальна доплерографія артерії пуповини є найкращими критеріями для ідентифікації раннього початку ЗРП, тобто діагностованого до 32 тижнів. З іншого боку, доплерографія артерії пуповини не відображає достовірно плацентарну недостатність або прогнозує несприятливий результат у ЗРП, виявлений після 32 тижнів. Доплерографія кровотоку середньої мозкової артерії є цінною для ідентифікації пізнього початку ЗРП, оскільки має сильніший зв'язок із несприятливими перинатальними та неврологічними наслідками.

Більшість досліджень вагітностей на тлі ЦД вказують на те, що доплерографія пуповинної артерії є обмеженим прогностичним фактором несприятливого результату, за винятком випадків супутнього існування преєклампсії, ЗРП або васкулопатії матері.

Цереброплацентарне відношення (ЦПВ), що поєднує індекси пульсації середньої мозкової та пуповинної артерій, є незалежним предиктором перинатальної смертності та більш чутливим у виявленні гіпоксії, ніж її окремі

компоненти. Дослідження показали, що навіть у правильно вирощених плодів аномальне ЦПВ пов'язане з вищою частотою несприятливих перинатальних наслідків. Причиною цього може бути те, що ці плоди мають вищий генетичний потенціал росту, а аномальне ЦПВ відображає уповільнення росту плода.

Доплерографія маткової артерії відображає адекватну трофобластичну інвазію, що є важливим кроком для гарантування адекватного постачання плоду кисню і поживних речовин. Хоча існує позитивний зв'язок між аномальним кровотоком маткової артерії та несприятливими наслідками, такими як преєклампсія та ЗРП, прогностична цінність ізольованого аномального тесту низька, особливо для пізніх початків ЗРП. Венозна доплерографія не має значення в діагностиці ВВР плода, оскільки її зміни з'являються на пізніх стадіях еволюції захворювання, проте це дослідження є корисним для послідовного моніторингу, особливо при важкій ЗРП з раннім початком.

Олігогідрамніон часто спостерігається при ЗРП після перерозподілу кровотоку до життєво важливих органів завдяки іншим, таким як нирки. Цей параметр можна оцінити, вимірявши індекс амніотичної рідини або одну найглибшу вертикальну кишеню. Однак має обмежену роль у скринінгу ЗРП або як предиктор несприятливого результату. З іншого боку, багатоводдя тісно пов'язане зі збільшенням маси плода для гестаційного віку. Згідно з міжнародними рекомендаціями жінкам із ГЦД в анамнезі показано проведення послідовних ультразвукових досліджень, кожні 4 тижні, починаючи з 28-го тижня вагітності.

Адекватний глікемічний контроль перед зачаттям та під час вагітності є головним чинником зниження мертвонароджуваності під час вагітності з ЦД. Антенатальне спостереження за плодом у третьому триместрі з офіційним підрахунком рухів плода, передпологовою КТГ та акушерським ультразвуковим дослідженням широко практикується у країнах із високими ресурсами. Це ґрунтується на обмежених даних спостережень і фізіологічних міркуваннях, але не має надійних доказів, що демонструють користь. Немає загальної згоди щодо ідеального методу або відповідного часу спостереження за плодом під час вагітності з ЦД, але у більшості умов із високим рівнем ресурсів спостереження за плодом подібне до спостереження за іншими вагітностями високого ризику.

Розділ 8

ТЕРМІН ТА СПОСІБ РОЗРОДЖЕННЯ ПРИ ВАГІТНОСТІ, УСКЛАДНЕНІЙ ДІАБЕТОМ

Вагітні з ЦД мають вищий ризик різноманітних несприятливих материнських та перинатальних наслідків, включаючи гіпертензивні розлади вагітності, ВГВ плід, макросомію, мертвонародження та неонатальну захворюваність. Багато цих наслідків пов'язані з гіперглікемією матері, що призводить до гіперінсулінемії плода та неонатальної захворюваності. Контроль рівня глюкози під час вагітності покращує несприятливі результати під час вагітності, ускладненої діабетом. Однак одна з головних дискусій щодо ведення вагітності, ускладненої гестаційним і прегестаційним діабетом, полягає у правильному виборі часу та способу пологів.

Метою визначення термінів пологів при вагітності, ускладненій діабетом, є мінімізація неонатальної та материнської захворюваності та смертності. Пацієнтки з цукровим діабетом під час вагітності мають підвищений ризик мертвонародження після 36 тижнів, навіть серед тих, у кого ріст відповідає гестаційному віку. Ризик мертвонародження ще вищий у тих, у кого ВГВ або МГВ плід. Ці пацієнти також мають підвищений ризик неонатальних ускладнень, включаючи затримку дозрівання легенів, що призводить до вищих показників дихальних захворювань новонароджених. Що стосується термінів пологів, то ранні пологи можуть підвищити ризик неонатального респіраторного дистресу та інших ускладнень недоношеності, але можуть зменшити ризик макросомії, родової травми та внутрішньоутробної смерті плода. Продовження вагітності може знизити ризики, пов'язані з передчасними пологами, але збільшити ризик мертвонародження, макросомії та родової травми. Далі ми розглянемо поточні наявні докази щодо оптимальних термінів гестаційного та прегестаційного діабету.

8.1. Термін пологів при вагітності з гестаційним діабетом

Існує недостатня кількість опублікованих рандомізованих контрольованих дослідження з оцінкою оптимальних термінів пологів, які включали пацієнтів із ЦД. Наприклад, Kjos із співав. рандомізували 200 вагітних із ЦД-1 під час вагітності

для індукції на 38-му тижні або для вичікувального лікування. Критерієм відбору були лікування інсуліном, гарний контроль глікемії: РГК натщесерце < 5,3 мМоль/л, а після прийому їжі < 6,7 мМоль/л і ПМП < 3 800 г. Вони не виявили різниці в кесаревому розтині між індукційною групою та групою очікування, але спостерігалось збільшення поширеності пологів через природні пологові шляхи великим для гестаційного віку плодом в групі очікування (10 проти 23 %).

8.2. Термін пологів при вагітності з прегестаційним діабетом

У великому популяційному дослідженні пацієток із прегестаційним діабетом (ЦД-1, N = 5 889; ЦД-2, N = 9 422) та ГЦД (N = 138 917) у Канаді Metcalfe із співав. оцінили складні показники материнської та неонатальної захворюваності жінок на кожному гестаційному тижні, розроджених індукованими пологами або плановим кесаревим розтином, порівняно з тими, до яких була застосовна вичікувальна тактика. Серед пацієток із ЦД-1 вони виявили вищу неонатальну захворюваність при індукованих пологах або плановому кесаревому розтині в гестаційному віці 36 і 37 тижнів. Аналогічно серед вагітних із ЦД-2 неонатальна захворюваність була вищою серед дітей, народжених у гестаційному віці 36 тижнів. Хоча ці дані обмежені дизайном дослідження, ці дані свідчать про те, що оптимальний термін пологів становить приблизно 38–40 тижнів.

8.3. Рекомендації міжнародних товариств

Деякі міжнародні та професійні рекомендації та вказівки підсумовані в *табл. 10*. Наприклад, ACOG рекомендує пологи між 39^{0/7} і 39^{6/7} тижнями для пацієток із добре контрольованим неускладненим прегестаційним ЦД. Для пацієнтів із погано контрольованим діабетом або судинними ускладненнями ACOG рекомендує пологи між 36^{0/7} і 38^{6/7} тижнями. Щодо ГЦД, то ACOG рекомендує розродження для тих, хто контролюється за допомогою дієти та фізичних вправ, у період від 39^{0/7} до 40^{6/7} тижнів, а для тих, хто контролюється за допомогою медикаментів, від 39^{0/7} до 39^{6/7} тижнів. При ГЦД, який погано контролюється, терміни пологів підбираються індивідуально без будь-яких конкретних рекомендацій.

Вибрані національні та міжнародні рекомендації щодо термінів пологів у вагітних, хворих на цукровий діабет

Організація, рік публікації	Прегестаційний ЦД-1, ЦД-2, неускладнений	Прегестаційний ЦД-1, ЦД-2, ускладнений	ГЦД, неускладнений	ГЦД, ускладнений
ACOG, 2021	Рекомендуються пологи у ТГ 39 ^{0/7} –39 ^{6/7} тижнів	Поганий контроль, судинні ускладнення, пологи у ТГ 36 ^{0/7} –38 ^{6/7} тижнів	Контрольований дієтою: 39 ^{0/7} –40 ^{6/7} тижнів; добре контрольований медикаментами: 39 ^{0/7} –39 ^{6/7} тижнів	Поганий контроль, індивідуально
NICE, 2015	Індукція пологів на 37 ^{0/7} –38 ^{6/7} тижнях для вагітних з ЦД-1 або ЦД-2	Індукція пологів до 37 тижнів	Не пізніше 40 ^{6/7} тижнів	Немає даних
FIGO, 2015	Немає даних	Немає даних	Добре контрольований у ТГ 40–41 тижнів	ТГ 38–39 тижнів
SOGC, 2019	Індукцію пологів на 38–40 тижні			
CDA, 2018	Приймаючи рішення щодо терміну пологів до 40 тижнів вагітності, необхідно зважити переваги щодо запобігання мертвонародження та можливого зниження частоти кесаревих розтинів порівняно з ймовірним збільшенням неонатальних ускладнень			

Рекомендації NICE радять пропонувати пацієнтам із неускладненим прегестаційним ЦД індукцію між 37^{0/7} і 38^{6/7} тижнями, а пацієнтам із ускладненим прегестаційним ЦД слід запропонувати до 37 тижнів. NICE рекомендує вагітним з ГЦД пологи не пізніше 40^{6/7} тижнів, а вагітним із ГЦД з ускладненням з боку матері або плода слід запропонувати пологи до 40^{6/7} тижнів.

Для ГЦД FIGO рекомендує пологи між 38 і 39 тижнями для пацієнток із поганим контролем глікемії та попередніми мертвонародженнями, судинними захворюваннями або виношуванням ВГВ плода масою 3 800–4 000 г. FIGO рекомендує пацієнткам із плодом > 4 000 г пропонувати плановий кесарів розтин. Пацієнтки, які добре контролюються з плодом, що відповідає гестаційному віку, можуть продовжувати вагітність до 40–41 тижня.

У рекомендаціях SOGC вагітним із прегестаційним або гестаційним ЦД слід запропонувати індукцію пологів між 38 і 40 тижнями залежно від їх глікемічного контролю та інших супутніх захворювань.

За рекомендаціями CDA вагітним із прегестаційним або гестаційним ЦД слід пропонувати пологи до кінця 38-го тижня вагітності. CDA рекомендує

зважити переваги щодо запобігання мертвонародженню проти ймовірного збільшення неонатальних ускладнень при прийнятті рішення про пологи до 40 тижнів вагітності. ADA не надала жодних рекомендацій щодо термінів або способу пологів у їхніх стандартах лікування діабету під час вагітності.

Запропоновані на основі доказів рекомендації щодо термінів пологів узагальнені в *табл. 11*.

Таблиця 11

Рекомендований термін пологів при вагітності, ускладненій цукровим діабетом

Тип цукрового діабету	Рекомендований термін народження (тижні)
Прегестаційний, без впливу на плід*	39 ^{0/7} –39 ^{6/7}
Прегестаційний, з впливом на плід**	37 ^{0/7} –38 ^{6/7}
Прегестаційний, фетальний ПМП від третього до дев'ятого процентиля	37 ^{0/7} –37 ^{6/7}
Передгестаційний, із судинними ускладненнями*** або мертвонародженням	Індивідуально
Гестаційний діабет без впливу на плід*	39 ^{0/7} –39 ^{6/7}
Гестаційний діабет з впливом на плід**	37 ^{0/7} –38 ^{6/7}

* Повинні відповідати обидва наступні критерії: (1) ПМП або окружність живота < 90-го процентиля та ≥ 10-го процентиля та (2) індекс амніотичної рідини < 24 см.
 ** Один або кілька з наступних критеріїв: (1) ПМП або АС на ≥ 36 тижнях ≥ 90-го процентиля та (2) індекс амніотичної рідини ≥ 24 см.
 *** Судинні ускладнення включають хронічну гіпертензію, захворювання нирок, ретинопатію та захворювання серця.

8.4. Спосіб розродження

Метою вибору способу розродження при вагітності, ускладненій ЦД, є попередження дистопії плеча без різкого збільшення частоти кесаревого розтину. Дистопію плеча найчастіше визначають як вагінальні пологи, які потребують додаткових акушерських маніпуляцій після народження голівки. Це велике акушерське ускладнення, що підвищує неонатальний ризик і ризик для матері. Вагітність, ускладнена ЦД, має підвищений ризик дистопії плеча та пологової травми, причому макросомні плоди мають найвищий ризик (*табл. 12*).

Таблиця 12

Частота дистопії плечей при народженні 4000–5000 г

Маса при народженні (г)	Вагітність без діабету, %	Вагітність з ЦД, %
4 000–4 250	5,3	12,2
4 250–4 500	9,1	16,7
4 500–4 750	14,3	27,3
4 750–5 000	21,1	34,8

У літературі існують різні визначення макросомії від маси тіла при народженні від $> 4\ 000$ до $> 5\ 000$ г. Ще одна оцінка розміру новонародженого – ВГВ при народженні, який зазвичай визначається як > 90 -й перцентиль гестаційного віку немовляти при народженні, хоча він також визначається як > 95 -й або > 97 -й перцентиль. Це важлива оцінка, оскільки пацієнтки з прегестаційним діабетом мають підвищений ризик передчасних пологів і, таким чином, можуть народжувати до досягнення маси тіла при народженні $4\ 000$ г. Однак новонароджені з ВГВ мають підвищений ризик неонатальної захворюваності.

Важливо відзначити, що макросомні або ВГВ новонароджені у пацієнток з діабетом мають унікальне тіло, а саме: більш товсті верхні кінцівки, більший загальний жир у тілі та менші співвідношення окружності голови та окружності живота. Таким чином, ці плоди більш схильні до дистозії плечей, а до також пологової травми, включаючи параліч плечового сплетення, пошкодження лицевого нерва, перелом плечової кістки або ключиці та кефалогематому.

Нещодавнє дослідження продемонструвало, що серед пацієнток із підозрою на ВГВ плода індукція пологів між $37^{0/7}$ і $38^{6/7}$ тижнями призводила до нижчої частоти дистозії плеча, а також до вищої частоти вагінальних пологів порівняно з вичікувальним лікуванням. Систематичний огляд також показав подібні результати. Однак важливо зазначити, що ці докази не включали пацієнток з діабетом, які отримували інсулін.

Дослідники оцінювали використання кесаревого розтину порівняно з пологами для запобігання дистозії плеча та пов'язаної із нею пологової травми у макросомних плодів від вагітності без діабету.

Таким чином, численні професійні товариства мають різні рекомендації щодо способу розродження вагітних з діабетом. ACOG і NICE пропонують вагітним із ГЦД плановий кесарів розтин, якщо ПМП становить $4\ 500,0$ г або більше. ADIPS рекомендує плановий кесарів розтин пропонувати, якщо ПМП > 4250 – $4500,0$ г. FIGO пропонує нижню межу для кесаревого розтину $> 4\ 000,0$ г. Пропонування кесаревого розтину при народженні макросомного плода може знизити ризик дистозії плеча і захворюваність новонародженого в сучасну епоху акушерства.

Розділ 9

ГІПОГЛІКЕМІЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Не дивлячись на велику кількість досліджень щодо неонатальної гіпоглікемії, все ще не вдалося знайти єдине визначення рівня глюкози крові, який би відповідав визначенню неонатальної гіпоглікемії в перші 48 год життя.

Неонатальна гіпоглікемія – поширений патологічний стан, який уражає 5–15 % немовлят у найближчому післяпологовому періоді; частіше (до 50 %) трапляється у групах ризику (*див. табл. 14*).

Глюкоза є основним енергетичним субстратом для мозку новонародженого. Існують також альтернативні енергетичні субстрати та адаптивні механізми. Їх виснаження призводить до енергетичної недостатності та пошкодження мозку. Як симптомна, так і безсимптомна гіпоглікемія пов'язані з несприятливими неврологічними наслідками порівняно з еуглікемією у немовлят.

Оскільки причини та тяжкість неонатальної гіпоглікемії різноманітні, відхилення від рекомендацій може бути доречним за індивідуальних обставин, і є важливим використання клінічної оцінки.

Поглиблене розуміння метаболічних порушень та генетичних розладів, що лежать в основі змін постнатального гомеостазу глюкози, додає корисну інформацію для розуміння транзиторної гіпоглікемії. Це зростання знань досі не призвело до того, щоб визначити, який рівень глюкози є достатньо низьким, щоб відповідати неонатальній гіпоглікемії, тому що широкий спектр рівня глюкози крові задокументовано як фізіологічно нормальний у доношеної здорової дитини протягом перших п'яти днів життя. Післяпологові зміни рівня глюкози в крові новонароджених представлені на *рис. 14*. При досягненні 96 год життя РГК у новонароджених є подібним до концентрації у дорослих (близько 4,2 мМоль/л).

Понад 50 років тому було доведено, що низький рівень глюкози крові пов'язаний із судомою у дітей з МГВ та недоношених дітей. Симптоматична гіпоглікемія може призвести до довгострокового неврологічного дефіциту. Ступінь ураження залежить від тяжкості, тривалості та частоти гіпоглікемії, а також від наявності та здатності дитини використовувати інші субстрати (наприклад лактат, жирні кислоти та кетоніві тіла). Варіабельність глюкози,

лабільність зміни концентрації глюкози пов'язані з найгіршими несприятливими наслідками. Однак визначення клінічно значущої гіпоглікемії досі невідоме, тому немає єдиного принципу скринінгу та лікування немовлят з ризиком гіпоглікемії.

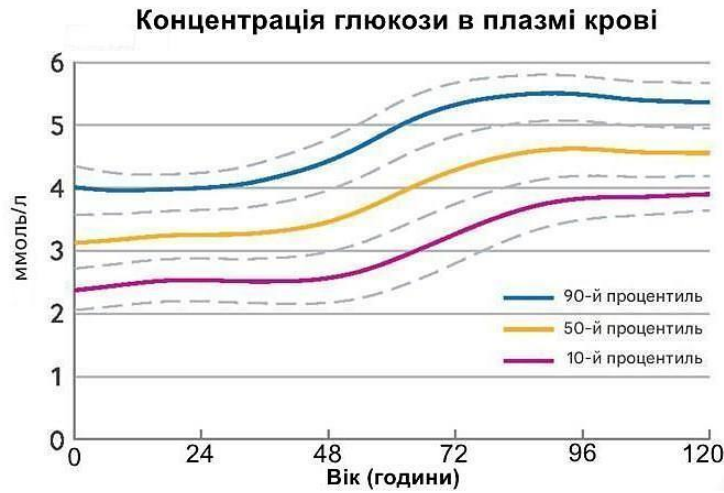


Рис. 14. Номограма концентрації глюкози у новонароджених перших 5 днів життя

Різні педіатричні / неонатологічні / ендокринні спільноти країн світу мають власні принципи діагностики та менеджменту гіпоглікемії у новонароджених із групи ризику. Один із них (від ААР, сформований Adamkin) наведений на *рис. 15*.

СКРИНІНГ ТА МЕНЕДЖМЕНТ ПОСТНАТАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ ГЛЮКОЗИ У ПІЗНІХ НЕДОНОШЕНИХ ТА ДОНОШЕНИХ З МАЛОЮ АБО ВЕЛИКОЮ МАСОЮ ТІЛА ДЛЯ ТЕРМІНУ ГЕСТАЦІЇ ТА НЕМОВЛЯТ ВІД ВАГІТНОСТІ, УСКЛАДНЕНОЇ ДІАБЕТОМ



Визначення: пізня недоношена дитина – 34–36 6/7 тижнів.
Скринінг рівня глюкози: доношена дитина мала для гестаційного віку (0–24 год), діти від матерів з діабетом та великі для гестаційного віку ≥ 34 тижнів (0–12 годин).

Рис. 15. Скринінг та лікування постнатального гомеостазу глюкози у пізніх недоношених (34–36^{6/7} тижнів) та доношених дітей з малою для гестаційного віку (МГВ) масою (скринінг 0–24 год) та дітей, народжених від матерів з діабетом / великою для гестаційного віку масою (скринінг 0–12 год)

9.1. Постнатальний гомеостаз глюкози

Протягом вагітності рівень глюкози крові плода на 0,55–1,1 мМоль/л нижчий материнського, що становить 80–90 % материнського рівня. При народженні концентрація глюкози в крові немовляти дещо знижується і становить близько 70 % материнського рівня, а далі, протягом 1 год, швидко падає аж до значення 1,1–1,4 мМоль/л. Такий низький рівень глікемії є тимчасовим і спостерігається у всіх новонароджених ссавців. Протягом перших годин і днів життя рівень глюкози у дитини підвищується до нормального, і ці зміни вважаються частиною нормальної адаптації до постнатального життя, що допомагає встановити постнатальний гомеостаз глюкози.

У чому полягає фізіологічний сенс транзиторної гіпоглікемії у перші години після народження? Зниження концентрації глюкози невдовзі після народження може бути важливим для стимуляції фізіологічних процесів, необхідних для постнатального виживання, включаючи сприяння виробленню глюкози через глюконеогенез та глікогеноліз. Зниження концентрації глюкози посилює окислювальний метаболізм жирів, стимулює апетит і може допомогти адаптуватися до циклів швидкого харчування. Однак нижчі рівні також можуть бути пов'язані з перинатальним стресом (дистрес плода, асфіксія при пологах або низька оцінка за шкалою Апгар) та із ЗВУР. Перинатальний стрес зараз визнано пов'язаним із гіперінсулінемічною гіпоглікемією, яка може тривати до кількох тижнів. Тому, якщо низькі рівні зберігаються протягом перших годин і днів життя, необхідно враховувати та оцінювати діагноз стійкого стресового гіперінсулінізму, щоб запобігти виписці немовляти зі стійким гіпоглікемічним синдромом.

Хоча широкий діапазон РГК у новонароджених визнано нормальним, загальноприйнята думка щодо діагностики неонатальної гіпоглікемії полягає в наступному:

- протягом 0–48 год життя РГК має бути 2,6 мМоль/л або більше;
- після 48–96 год життя – щонайменше 3,0 мМоль/л;
- після 96 год життя – 3,5 мМоль/л.

Якщо відомо або підозрюється стійка гіпоглікемія (наприклад ендокринне або метаболічне захворювання), слід прагнути до РГК 4,0 мМоль/л або більше в будь-якому віці життя (або за рекомендацією дитячого ендокринолога).

Показанням до консультації дитячого ендокринолога є РГК у новонародженого:

- менше 2,6 мМоль/л у будь-яких трьох визначеннях, **або**
- менше 1,6 мМоль/л у двох визначеннях, **або**
- менше 3,0 мМоль/л після 48 год життя, **або**
- менше 3,5 мМоль/л після 96 год життя.

9.2. Транзиторна неонатальна гіпоглікемія

У популяційному дослідженні Nagis та його колеги виявили, що 25 % усіх новонароджених знаходились у групі ризику щодо розвитку гіпоглікемії, а 51 % з них мали принаймні один результат концентрації глюкози в крові < 2,6 мМоль/л. Таким чином, прогнозована поширеність гіпоглікемії у перші 48 год життя серед новонароджених становить $\approx 12,5\%$.

Період гіпоглікемії, що виникає в перші 48 год життя, називається перехідною неонатальною гіпоглікемією. Цей період характеризується відносним гіперінсулінізмом, низьким рівнем кетонів, неадекватним збереженням глікогену та середнім рівнем глюкози (3,0–3,6 мМоль/л). Цей період та ці дані нагадують відому форму вродженого гіперінсулінізму, що призводить до зниження порогу глюкози в плазмі для пригнічення секреції інсуліну. Діапазон 3,0–3,6 мМоль/л – це рівень глюкози, нижче якого дорослі та діти старшого віку демонструють нейрогенні симптоми. До 72 год життя рівень глюкози підвищується до рівня, що спостерігається у дітей старшого віку та дорослих, і становить > 3,9 мМоль/л. У рекомендаціях ААР використовуються нижчі діапазони концентрацій глюкози, виявлені у безсимптомних немовлят (п. 9.1.), і вони спираються на клінічний стан. Використання ендокринних механізмів для визначення критичних рівнів глюкози, гіперінсулінемії, що супроводжується пригніченим рівнем кетонів та неналежно високими глікемічними реакціями на глюкагон та адреналін, свідчить про відсутність альтернативних джерел енергії та неналежне збереження глікогену у новонародженого з низьким рівнем глюкози, що все узгоджується з гіпокетотичною гіперінсулінемією.

9.3. Забір зразків крові для скринінгу та діагностики рівня глюкози крові

Скринінг гіпоглікемії рекомендовано виконувати з капілярної крові безпосередньо біля ліжка дитини бажано за допомогою портативних пристроїв для визначення РГК, які можуть бути застосовані у новонароджених, за допомогою ферментного методу визначення рівня глікемії (наприклад iSTAT®, StatStrip®). Неферментні пристрої можуть бути ненадійними при нижчих рівнях глікемії. Перед забором зразка капілярної крові з п'яти рекомендовано проводити знеболювальне забезпечення (наприклад грудне вигодовування / зціджене грудне молоко або пероральне приймання сахарози, враховуючи, що застосування сахарози не впливає на РГК дитини). Якщо це можливо, доцільно взяти зразок крові під час контакту «шкіра до шкіри». Обов'язково необхідно дотримуватися правильної техніки збору зразка крові. Для діагностичного тесту слід розглянути можливість забору зразка венозної або артеріальної крові. Діагностичні тести РГК з венозної (артеріальної) крові потрібно проводити для підтвердження низького рівня глюкози (менше 2,0 мМоль/л протягом перших 48 год життя або РГК на межі норми), особливо якщо для скринінгу використовуються неферментні пристрої, а також новонародженим, які мають декілька факторів ризику або клінічні ознаки гіпоглікемії).

9.4. Клінічні ознаки гіпоглікемії

Перебіг гіпоглікемії може бути безсимптомним. Необхідно виміряти РГК та врахувати клінічні ознаки в диференційній діагностиці. Клінічні ознаки можуть перетинатися або супроводжуватися іншими захворюваннями новонароджених. Їх поділяють на декілька клінічних груп: нейрогенні, нейроглікопенічні та ін. (табл. 13).

Таблиця 13

Класифікація клінічних ознак гіпоглікемії

Група	Ознаки
Нейрогенні	<ul style="list-style-type: none"> • Тремтіння або стійкий тремор. • Дихання – нерегулярне, тахіпноє. • Пітливість, блідість, дратівливість
Нейроглікопенічні	<ul style="list-style-type: none"> • Погане смоктання, млявість, апатія. • Гіпотонія. • Аномальний плач – слабкий або високий. • Судоми. • Зміни рівня свідомості – ступор, кома
Інші	<ul style="list-style-type: none"> • Апноє, ціаноз, брадикардія, гіпотермія

9.5. Гіпоглікемія новонародженого та нейророзвиток

Проведене велике дослідження, протягом якого новонародженим після РГК $< 1,2$ мМоль/л в перші 48 год життя виконували МРТ головного мозку, продемонструвало часте пошкодження та/або крововилив у білу речовину, ураження кори в потиличній та задній тім'яній ділянках (задіяних в обробці візуальної інформації), обмежену дифузію в потиличних частках та ураження базальних гангліїв / таламуса.

Підхід до нейророзвитку полягає у визначенні критичного порогу рівня глюкози в плазмі, пов'язаного з ураженням головного мозку, з так званою нейроглікопенією. У дорослих це $2,8$ мМоль/л. Нейроглікопенія – це рівень, при якому спостерігається недостатнє постачання глюкози до мозку. На сьогодні ця критична концентрація глюкози, яка може надійно передбачити несприятливі наслідки, становить $< 2,6$ мМоль/л. Значення $2,6$ мМоль/л стало всесвітнім стандартом і застосовується навіть до здорових доношених новонароджених, маса яких відповідає гестаційному віку, як золотий стандарт «критичного порогу», що визначає гіпоглікемію та ризик травми головного мозку.

На результати нейророзвитку впливають точність методів вимірювання, наявність таких клінічних проявів у неонатальному періоді, як енцефалопатія з поганим смоктанням, млявістю, судомами, гіпотермією або дихальним дистресом. Гіпоглікемія може бути пов'язана з підвищеним ризиком специфічних когнітивних дефіцитів:

- зниженням балів за розумовий та руховий розвиток у віці 18 міс;
- у ранньому дитинстві (2–5 років) порушення зору та рухової й виконавчої функції;
- у пізньому дитинстві (6–11 років) загальні когнітивні порушення та проблеми з навчанням у школі.

9.6. Фактори ризику гіпоглікемії у новонароджених

Деякі фактори ризику сприяють розвитку гіпоглікемії у дитини через кілька механізмів (наприклад ЗРП). Додаткове спостереження потрібне, якщо присутні кілька факторів ризику (*табл. 14*).

Механізм дії та фактори ризику гіпоглікемії у новонароджених

Механізм дії	Фактори ризику
Збій метаболічної адаптації	<ul style="list-style-type: none"> • Лікарські препарати, які застосовувала мати до пологів: <ul style="list-style-type: none"> – бета-блокатори (наприклад лабеталол, атенолол), якщо їх застосовують у третьому триместрі до пологів; – бета-агоністи (наприклад тербуталін для гіперстимуляції матки), якщо їх застосовують протягом 48 год до пологів. • Немає доказів ефекту гіпоглікемії при застосуванні більш ніж за 48 год до пологів: <ul style="list-style-type: none"> – бетаметазон для антенатального прийому може спричинити тимчасове пригнічення функції надниркових залоз у плода, якщо застосовувати після 36 тиж вагітності та протягом 24 год до пологів або при проведенні кількох курсів; – пероральні гіпоглікемічні засоби, якщо застосовувати у третьому триместрі до пологів. • Перинатальна гіпоксія-ішемія. • Поліцитемія / гіперв'язкість крові.
Зменшення енергетичних запасів	<ul style="list-style-type: none"> • Недоношеність (менше ніж 37⁰ тиж вагітності). • Переношеність (більше ніж 42⁰ тиж вагітності або менше, якщо є плацентарна недостатність). • Затримка внутрішньоутробного росту плода та/або плацентарна недостатність з будь-якої причини. • Малий для гестаційного віку плід (маса при народженні менше 10-го перцентіля). • Низька маса при народженні (менше 2500 г). • Затримка росту або недостатнє годування плода
Збільшення потреби в енергії	<ul style="list-style-type: none"> • Холодовий стрес. • Судоми. • Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія. • Сепсис. • Серцева недостатність. • Дихальний дистрес
Патологія ендокринної системи	<ul style="list-style-type: none"> • Гіперінсулінізм (транзиторний): <ul style="list-style-type: none"> – великий для гестаційного віку плід (маса при народженні більше 90-го перцентіля); – цукровий діабет матері будь-якого типу; – пренатальний стрес, спричинений малою масою для гестаційного віку, гіпертензією у матері, прееклампсією, еклампсією. • Генетичні вроджені розлади поєднані з гіперінсулінізмом (наприклад мутація ферменту глутаматдегідрогенази (GLUD1), мутації ABCC8, KCNJ11). • Порушення контррегуляції: <ul style="list-style-type: none"> – гіпопітуїтаризм (дефіцит адренкортикотропного гормону та/або гормону росту), вроджена гіперплазія надниркових залоз (та інші первинні захворювання надниркових залоз)

Механізм дії	Фактори ризику
Вроджені порушення метаболізму	<ul style="list-style-type: none"> • Порушення вуглеводного обміну: <ul style="list-style-type: none"> – порушення глюконеогенезу; – хвороба накопичення глікогену; – галактоземія. • Порушення окислення жирних кислот: <ul style="list-style-type: none"> – дефіцит середньоланцюгової ацил-КоА-дегідрогенази; – дефіцит дуже довголанцюгової ацил-КоА-дегідрогенази; – дефіцит карнітинпальмітоїлтрансферази 1 (CPT-1). • Порушення метаболізму амінокислот (наприклад хвороба кленового сиропу). • Дефіцит коротколанцюгової гідроксиацил-КоА-дегідрогенази (SCHAD)
Спадкові синдроми	<ul style="list-style-type: none"> • Пов'язані з гіпоглікемією або гіперінсулінізмом (наприклад синдром Беквіта-Відемана, синдром вродженої гіперінсулінічної гіпоглікемії). • Обтяжений сімейний анамнез генетичною формою гіпоглікемії

9.7. Ведення здорової дитини із групи ризику щодо гіпоглікемії (у перші 48 годин життя)

Стратегія ведення здорової дитини із групи ризику складається із наступних етапів:

- Мінімізація ризику і скринінг.
- Профілактичне застосування 40 % гелю глюкози.
- Початкове ведення клінічно здорової дитини (РГК 1,5–2,5 мМоль/л).
- Ентеральне харчування для посилення глікемічної підтримки.
- Застосування 40 % гелю глюкози для лікування гіпоглікемії.
- Критерії посилення терапії.
- Припинення моніторингу РГК.

Розглянемо ретельніше етапи вказаної стратегії.

I. Для мінімізації ризику проводиться:

- Підтримання теплового ланцюжка з контролем температури тіла дитини в межах 36,5–37,5 °С у пахвовій западині.
- Раннє застосування контакту шкіра до шкіри.
- Годування дитини у віці 30–60 хв життя:
 - грудне вигодовування або застосування зцідженого грудного молока (мати може потребувати допомоги в ініціації грудного вигодовування);
 - годування за вимогою дитини, але не рідше, ніж через три години між годуваннями;

- якщо застосування грудного молока неможливе або протипоказане, для годування дитини використовують молочну суміш в початковій дозі 60–75 мл/кг/день;
- обговорення з батьками сигналів, які дитина подає при потребі годування.
- Вивчення анамнезу дитини та визначення факторів ризику щодо гіпоглікемії: чим більше факторів ризику, тим більше ризик гіпоглікемії.
- Скринінг РГК:
 - 1-й скринінг – перед другим годуванням, але не пізніше ніж через три години життя;
 - 2-й скринінг – перед третім годуванням, але не пізніше ніж через шість годин життя
- Якщо перші два показники рівня глюкози в крові перевищують або дорівнюють 2,6 мМоль/л, скринінг продовжують перед кожним другим годуванням (щонайменше кожні шість годин) протягом першої доби життя.
 - Якщо будь-який РГК з двох скринінгів менше ніж 2,6 мМоль/л, необхідно звернутися до п. III «Початкове ведення клінічно здорової дитини (рівень глюкози крові 1,5–2,5 мМоль/л)»; якщо РГК менше ніж 1,5 мМоль/л, розглянути п. 9.8 «Критична гіпоглікемія».

II. Профілактичне застосування 40 % гелю глюкози¹:

- Ризик інвалідності з неврологічних проблем при застосуванні 40 % гелю глюкози у новонароджених з факторами ризику щодо гіпоглікемії суттєво зменшився.
- Рекомендується профілактичне застосування 40 % гелю глюкози перед першим годуванням для здорових дітей з факторами ризику гіпоглікемії:
 - особливо при наявності декількох факторів ризику щодо гіпоглікемії;
 - не обов'язково визначати РГК до та після введення гелю.
- Не слід виключати грудне вигодовування до спроби профілактичного застосування 40 % гелю глюкози:
 - слід запропонувати підтримку та оцінити ефективність годування.
- Додаткове лікування гіпоглікемії може бути застосовано згодом (див. далі п. V):

¹ Препарати не зареєстровані в Україні, інформації про доцільність використання 40 % розчину глюкози перорально замість гелю недостатньо.

– профілактична доза 40 % гелю глюкози не входить до критеріїв для введення лікувальної дози 40 % гелю глюкози.

III. Початкове ведення клінічно здорової дитини (рівень глюкози крові – 1,5–2,5 мМоль/л):

- Якщо здорова дитина з факторами ризику щодо гіпоглікемії асимптомна та отримує годування – дати їй дозу 40 % гелю глюкози.

- негайно розпочати грудне вигодовування, годування зцідженим грудним молоком, сумішшю або їх комбінацією у дозі 60 мл/кг/день:

- постійно оцінювати ефективність годування.

- У випадку отримання результату скринінгу менше 2,6 мМоль/л, перевірити рівень глюкози крові за допомогою діагностичного тесту (але не відкладати лікування).

- Повторити визначення РГК через 30 хв після дози 40 % гелю глюкози.

- Продовжувати:

- підтримку годування (грудне вигодовування є бажаним);

- моніторинг РГК перед годуванням;

- клінічне спостереження.

- Провести клінічне обстеження дитини для виявлення клінічних ознак гіпоглікемії.

IV. Ентеральне харчування для посилення глікемічної підтримки:

- Стандартний режим годування для дитини із групи ризику щодо гіпоглікемії:

- годування мінімум кожні 3 години (або частіше)

- використання грудного молока та/або суміші;

- однак ентерального харчування як єдиної лікувальної стратегії при підтвердженні РГК менше ніж 1,5 мМоль/л недостатньо.

- Дитина потребує додаткового годування (грудним молоком та/або формулою), якщо:

- однократне визначення РГК є меншим ніж 2 мМоль/л **або**

- два або більше визначення РГК є меншим ніж 2,6 мМоль/л.

- Рекомендується збільшувати об'єм годування (докорм зцідженим грудним молоком або сумішшю) на 7,5 мл/кг/годування кожні 3 год, що є еквівалентним 60 мл/кг/день у перший день життя.

- Половинне збільшення об'єму (докорм зцідженим грудним молоком або сумішшю) із розрахунку 3,75 мл/кг/годування кожні 3 год (еквівалентно 30 мл/кг/день у перший день життя) може бути показано, якщо раніше в дитини спостерігалось блювання.

- Якщо після грудного вигодовування та половинного збільшення об'єму годування РГК залишається 1,5–2,5 мМоль/л, тоді необхідно збільшити об'єм до повного під час наступного годування.

- Відміна докорму показана, коли рівень глікемії становить 2,6 мМоль/л або більше та встановлено ефективне годування.

- Спочатку треба зменшити об'єм докорму вдвічі і контролювати рівень глікемії перед годуванням щоразу, коли відбувається зміна об'єму годування.

- Якщо спроба відміни невдала і докорм відновлено, рекомендується продовжувати його протягом 12 год перед наступною спробою відміни.

- Після припинення додаткового годування необхідно контролювати РГК кожні 6 год перед годуванням протягом наступних 24 год.

- Виникнення повторних епізодів гіпоглікемії (рівень глюкози у крові 1,5–2,5 мМоль/л), незважаючи на стратегії годування та початкове лікування 40 % гелем глюкози, є показанням до застосування гелю для лікування гіпоглікемії (див. п. V «Застосування 40 % гелю глюкози для лікування гіпоглікемії»).

- Повторні показники РГК, які близькі до нижніх меж цільового рівня, вимагають подальшого обстеження та лікування.

V. Застосування 40 % гелю глюкози для лікування гіпоглікемії:

- Визначити **ВСІ** критерії перед введенням дози гелю глюкози:

- ✓ гестаційний вік дитини більше 35 тиж;

- ✓ вік дитини менше 48 год;

- ✓ дитина може отримувати їжу перорально;

- ✓ у дитини немає симптомів гіпоглікемії;

- ✓ в цілому дитина почувається добре;

- ✓ дитина отримала:

- не більше двох доз 40 % гелю глюкози за попередні 24 год;

- не більше двох послідовних доз 40 % гелю глюкози за попередні 48 год;

- не більше п'яти доз 40 % гелю глюкози за попередні 48 год.

- Після перорального прийому 40 % гелю глюкози слід проводити ентеральне харчування (див. п. IV «Ентеральне харчування для посилення глікемічної підтримки»).

- Повторно РГК визначити через 30 хв після введення 40 % гелю глюкози.

VI. Критерії посилення терапії.

Посилення терапії гіпоглікемії показано, якщо спостерігається будь-яка з наступних ознак:

- РГК менше 1,5 мМоль/л незалежно від кількості вже введених доз 40 % гелю глюкози;
- РГК 1,5–2,5 мМоль/л та будь-яка з наступних ознак (за винятком профілактичної дози 40 % гелю глюкози):
 - 3 дози 40 % гелю глюкози протягом останніх 24 год;
 - 2 послідовні дози гелю глюкози протягом останніх 48 год;
 - 6 доз 40 % гелю глюкози протягом останніх 48 год.

VII. Припинення моніторингу РГК

Після проведеної глікемічної підтримки рішення про припинення моніторингу РГК слід приймати на основі багатьох факторів, зокрема, найнижчого зареєстрованого РГК (табл. 15).

Таблиця 15

Припинення моніторингу РГК

Найнижчий РГК	Рекомендовані критерії для припинення моніторингу РГК
2,6 мМоль/л або більше в перші 24 год життя	Дитина з факторами ризику без гіпоглікемії: <ul style="list-style-type: none"> • дитина почувається добре; • дитина ефективно годується; • припинити після 24 год після народження дитини
1,5–2,5 мМоль/л протягом перших 48 год життя	Дитина з гіпоглікемією: <ul style="list-style-type: none"> • дитина почувається добре; • дитина ефективно годується; • якщо доношена дитина: <ul style="list-style-type: none"> – припинити введення докорму; – припинити в/в введення глюкози; • після припинення лікування цільовий рівень глікемії досягається до годування (кожні 3–6 год) протягом наступних 24 год
Критична гіпоглікемія або складна глікемічна	Дитина потребувала комплексної глікемічної підтримки / лікування: <ul style="list-style-type: none"> • припинити моніторинг рівня глікемії згідно наступних критеріїв:

Найнижчий РГК	Рекомендовані критерії для припинення моніторингу РГК
підтримка	<ul style="list-style-type: none"> – дитина почувається добре; – дитина ефективно годується; – цільовий рівень глікемії стабільний відповідно до віку та клінічного стану (<i>див. розділ 9.1</i>). <p>Поточне лікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • довгострокові ендокринні або метаболічні стани можуть вимагати подальшого (у тому числі домашнього) моніторингу рівня глікемії; • розглянути можливість проведення шестигодинного швидкого тесту (<i>див. розділ 9.10 «Шестигодинний швидкий тест»</i>)

9.8. Критична гіпоглікемія

Критична гіпоглікемія – це невідкладний стан, при якому дитина має клінічні ознаки гіпоглікемії та РГК менше 1,5 мМоль/л. Частіше спостерігається серед немовлят, які мають будь-яку з наступних ознак:

- термін вагітності менше 35 + 0 тижнів;
- неефективне годування;
- відсутність реакції на першочергову глікемічну підтримку (наприклад глюкозний гель, ентральне годування) (*див. розділ 9.7, п. VI «Критерії для посилення терапії»*);
- гіпоглікемія зберігається або проявляється після 48 год;
- тяжкі, тривалі, рецидивуючі або симптоматичні гіпоглікемічні епізоди.

9.8.1. Початкове лікування критичної гіпоглікемії

Алгоритм дії неонатолога при РГК < 1,5 мМоль/л представлений в *табл. 16*.

Таблиця 16

Алгоритм дії неонатолога при рівні глюкози крові дитини менше 1,5 мМоль/л

Аспект	Рекомендовані дії
Терміново	<ul style="list-style-type: none"> • Не відкладайте лікування. • Якщо дитина в палаті сумісного перебування, госпіталізуйте її до відділення новонароджених або ПІТ, або ВІТН (залежно від рівня закладу). • Якщо немає протипоказань, введіть 40 % гель глюкози та годуйте (бажано грудне вигодовування) під час встановлення інших методів лікування. • Проведіть скринінг РГК. • Зберіть діагностичні зразки крові та сечі.

Аспект	Рекомендовані дії
	<ul style="list-style-type: none"> • Оцініть стан дитини відповідно до РГК (див. розділ 9.1). • Запобігайте гіпотермії
В/в інфузія глюкози	<ul style="list-style-type: none"> • Встановіть судинний доступ (периферійний / пупковий) та розпочніть інфузію глюкози: <ul style="list-style-type: none"> – за наявності симптомів гіпоглікемії почніть з 80 мл/кг/день. • Розрахуйте дозу в/в глюкози в мг/кг/хв (див. розділ 9.12 «Розрахунок швидкості інфузії глюкози»)
При наявності труднощів з в/в доступом	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо в/в доступ утруднений або затримка перевищує 15 хв: <ul style="list-style-type: none"> – введіть 200 мкг/кг глюкагону в/м або п/к. • Зверніться до дитячого анестезіолога або хірурга для отримання консультації щодо варіантів катетеризації (канюляції) судин
В/в болюс глюкози	<ul style="list-style-type: none"> • Введіть в/в болюсно 10 % розчин глюкози 1 мл/кг (100 мг/кг): <ul style="list-style-type: none"> – 2 мл/кг може бути доцільним за деяких клінічних обставин (наприклад дуже тяжкий стан дитини, судоми або надзвичайно низький рівень глюкози в крові); – повторіть введення глюкози не пізніше ніж через 30 хв після в/в болюсу. • За показаннями (наприклад рівень глюкози залишається низьким) повторіть введення 10 % розчину глюкози 1 мл/кг. • Враховуйте ризик рецидиву гіпоглікемії. • Цей пункт не показаний для здорової дитини з факторами ризику або легкою гіпоглікемією (рівень глюкози в крові 1,5 ммоль/л або більше протягом перших 48 год життя), яка годується грудьми
Застосування глюкагону	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо після в/в болюсного введення 10 % розчину глюкози у дитини спостерігаються симптоми гіпоглікемії або РГК не досягає цільового рівня: <ul style="list-style-type: none"> – терміново дайте глюкагон будь-яким шляхом (200 мкг/кг)
Клінічне обстеження	<ul style="list-style-type: none"> • Перевірте анамнез матері на наявність факторів ризику. • Перевірте неонатальний анамнез (наприклад деталі пологів, годування, рівень глікемії, життєво важливі показники). • Проведіть фізикальне обстеження. • Визначте синдромальні особливості дитини. • Визначте клінічні ознаки гіпоглікемії
Годування	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо немає протипоказань, продовжуйте годування. • Почніть годування через зонд за показаннями (наприклад, якщо смоктання дитини неефективне). • Якщо годування грудним молоком протипоказане або за бажанням матері, застосовуйте суміш. • Розгляньте можливість докорму зцідженим грудним молоком (сумішшю)
Моніторинг РГК	<ul style="list-style-type: none"> • Через 30 хв після будь-якої зміни концентрації або об'єму в/в глюкози чи введення глюкагону (рекомендовано застосовувати ферментний пристрій або аналізатор газів крові). • Далі РГК визначається кожні 3–6 год перед годуванням

9.8.2. Подальші принципи лікування критичної гіпоглікемії

Використання клінічного алгоритму менеджменту критичної гіпоглікемії представлений в *табл. 17*.

Таблиця 17

Менеджмент критичної гіпоглікемії

Аспект	Рекомендовані дії
Збільшення об'єму глюкози	<ul style="list-style-type: none"> • Збільшення об'єму рідини перед зміною концентрації глюкози призводить до зміни швидкості інфузії глюкози (ШГ). • Збільшення на 20 мл/кг/день до максимальних 100 мл/кг/день в перші 24 год: <ul style="list-style-type: none"> – об'єм 10 % розчину глюкози, що збільшений з 60 до 80 мл/кг/день додає надходження глюкози на 33 %, при цьому ШГ збільшується на 1,4 мг/кг/хв. (див. розділ 9.12 «Розрахунок швидкості інфузії глюкози»); – тимчасове збільшення об'єму є обов'язковим, поки буде прийняте рішення про підвищення концентрації глюкози
Збільшення концентрації глюкози	<ul style="list-style-type: none"> • Збільшення в/в концентрації глюкози до 12 % або покроково до вищої концентрації: <ul style="list-style-type: none"> – глюкоза 12 % забезпечує 20 % збільшення надходження глюкози порівняно з 10 % розчином (якщо ШГ постійна). • Якщо потрібна інфузія концентрації більше, ніж 12 %, потрібно вводити глюкозу через центральний катетер, катетер пупкової вени або периферійно вставлений центральний катетер (лінію)
Використання інших розчинів та ліків	<ul style="list-style-type: none"> • Ризик гіпонатріємії та перевантаження рідиною: <ul style="list-style-type: none"> – більше ймовірний при об'ємі інфузії більше ніж 100 мл/кг/день, особливо в перші 24 год життя. • Моніторинг рівня натрію та інших електролітів у сироватці крові. • Якщо є ознаки перевантаження рідиною або гіпонатріємії, необхідно: <ul style="list-style-type: none"> – збільшити концентрацію глюкози й зменшити швидкість; – ліки (напр. глюкагон) додати до зменшення об'єму рідини. • Включення об'єму ентерального годування до загального щоденного розрахунку рідини. • Якщо ентеральне харчування займає значну частку від загального об'єму споживання (наприклад 20–25 %), включити його до розрахунку ШГ. • Можна застосовувати on-line калькулятори
Глюкагон	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо ШГ більша, ніж 8 мг/кг/хв, розглянути інфузію глюкагону для: <ul style="list-style-type: none"> – мінімізації створення перешкоди грудному вигодовуванню; – уникнення перевантаження рідиною; – зменшення стимуляції підшлункової залози високим

Аспект	Рекомендовані дії
	надходженням глюкози
Підозра на стійку або тривалу гіпоглікемію	<ul style="list-style-type: none"> • Застосування гідрокортизону, якщо: <ul style="list-style-type: none"> – є лабораторні або клінічні ознаки гіпоадrenalізму; – недостатня відповідь на глюкагон; – у дитини діагностовано гіпотензію. • Потреба у вищій концентрації глюкози може вказувати на гіперінсулінізм. • Відсутність відповіді на глюкагон може вказувати на захворювання печінки, порушення зберігання глікогену або виснаження запасів глікогену в печінці. • Дитина з ендокринним дефіцитом (дефіцит гормону росту та адренкортикотропного гормону чи кортизолу) або із вродженим порушенням метаболізму. Для підтримки еуглікемії дитина, ймовірно, вимагає тільки 4–6 мг/кг/хв глюкози
Посилення терапії	<ul style="list-style-type: none"> • Посилення терапії показано, якщо: <ul style="list-style-type: none"> – епізоди гіпоглікемії часті або тривалі; – концентрація глюкози є більшою, ніж 12 %; – ШГ є більшою ніж 8 мг/кг/хв; – застосування глюкагону або гідрокортизону чи інших ліків є обов'язковим; – труднощі з в/в доступом (уникайте локації в/в доступів, які застосовувалися у попередньому лікуванні!)

9.8.3. Застосування ліків при критичній гіпоглікемії

Препарати для лікування критичної гіпоглікемії наведені у *табл. 18*.

Таблиця 18

Застосування ліків при критичній гіпоглікемії

Аспекти	Показання
Контекст	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо РГК не нормалізується після застосування гелю глюкози або в/в розчину глюкози, може бути показано введення ліків. • Зберіть зразки крові безпосередньо перед початком лікування гіпоглікемії: <ul style="list-style-type: none"> – не затримуйте початок лікування поки очікуєте результати. • При необхідності отримайте консультацію дитячого ендокринолога
Глюкагон	<ul style="list-style-type: none"> • Показаний для немовлят з рефрактерною гіпоглікемією, коли є запаси глікогену в печінці (оскільки збільшується глюконеогенез та глікогеноліз). • Ефективний для немовлят від жінок з діабетом або з іншими гіперінсулінімічними станами, що довели свою резистентність до внутрішньовенного введення глюкози. • Може бути менш ефективним у немовлят із затримкою росту плода (можливо, через нижчі запаси глікогену).

Аспекти	Показання
	<ul style="list-style-type: none"> • Неефективний при хворобі накопичення глікогену 1-го типу або якщо запаси глікогену в печінці сильно виснажені (наприклад при асфіксії) або недостатні (наприклад при серйозному захворюванні печінки). • Якщо в/в доступ затримується або ускладнений, можна вводити в/м або п/ш. • Глікемічний рівень має підвищитися протягом однієї години після початку інфузії та тривати приблизно дві години. • Розпочніть супутнє в/в введення глюкози, щоб уникнути рикошетної гіпоглікемії (яка може бути поширеним явищем після застосування глюкагону)
Гідрокортизон	<ul style="list-style-type: none"> • Зменшує периферійну утилізацію глюкози та збільшує глюконеогенез. • Має повільнішу реакцію, ніж глюкагон. • Може бути препаратом першої лінії при супутній гіпотензії. • Підозра на гіпопітуїтаризм або гіпоадrenalізм (включаючи термін гестації менше 33⁰ тиж)
Діазоксид	<ul style="list-style-type: none"> • Активатор калієвих каналів, що пригнічує вивільнення інсуліну з підшлункової залози. • У разі стійкої гіперінсулінемічної гіпоглікемії використовується для відміни інфузії глюкози та для довгострокового лікування після консультації з дитячим ендокринологом. • Враховується ризик побічних ефектів (наприклад легенева гіпертензія) та контролюється споживання рідини /розглядається обмеження рідини. • Ризик легеневої гіпертензії зростає, якщо спостерігається перинатальний стресовий гіперінсулінізм (наприклад асфіксія, недоношеність, малий для гестаційного віку)
Гідрохлоротиазид	<ul style="list-style-type: none"> • Сечогінний засіб призначається разом з діазоксидом для запобігання затримці рідини: <ul style="list-style-type: none"> – пригнічує вивільнення інсуліну підшлунковою залозою
Октреотид	<ul style="list-style-type: none"> • Гіперінсулінемічна гіпоглікемія відома або підозрюється. • Зазвичай не починається в період новонародженості – необхідна консультація з дитячим ендокринологом

9.8.4. Закінчення лікування критичної гіпоглікемії (табл. 19).

Таблиця 19

Закінчення лікування критичної гіпоглікемії

Аспект	Рекомендації
Порядок закінчення лікування	<ol style="list-style-type: none"> 1. Завершуйте в/в введення глюкози при збільшенні ентерального харчування до відповідного віку дитини. 2. Після досягнення повного ентерального годування відмініть глюкагон (якщо він використовується). 3. Потім відмініть гідрокортизон (якщо він використовується). <ul style="list-style-type: none"> • У разі труднощів з відміною проконсультуйтеся з дитячим ендокринологом

Аспект	Рекомендації
Відміна в/в інфузії глюкози	<ul style="list-style-type: none"> • Поступово зменшуйте в/в введення глюкози у міру збільшення ентерального харчування: <ul style="list-style-type: none"> – якщо ШПГ перевищує або дорівнює 8 мг/кг/хв, зменшуйте інфузію на 2 мг/кг/хв кожні шість годин (залежно від переносимості); – якщо ШПГ менше 8 мг/кг/хв, зниження можна робити частіше. • До відлучення від в/в введення глюкози та під час його продовжуйте контролювати РГК та враховуйте: <ul style="list-style-type: none"> – концентрацію глюкози та об'єм рідини, що вводиться (мл/кг/день); – наскільки добре налагоджується харчування дитини; – ліки, які дитина отримує для лікування гіпоглікемії. • Контролюйте РГК кожні 6 год перед годуванням протягом щонайменше 24 год після припинення годування (<i>див. табл. 15</i>)
Відміна глюкагону	<ul style="list-style-type: none"> • Спочатку зменшуйте кожні 6 год протягом 24 год: <ul style="list-style-type: none"> – якщо глюкагон становить більше 20 мкг/кг/год, то зменшуйте дозу кроком 5 мкг/кг; – якщо глюкагон становить 10–20 мкг/кг/год, то зменшуйте дозу кроком 2 мкг/кг/год; – якщо глюкагон становить 10 мкг/кг/год або менше, то зменшуйте дозу кроком 1 мкг/кг/год. • Якщо під час відміни глюкагону потрібна підвищена глікемічна підтримка (наприклад збільшення глюкагону, збільшення доставки глюкози), то відтермінуйте відміну на 12 год. • Контролюйте РГК кожні 3–6 год перед годуванням протягом щонайменше 24 год після припинення введення глюкагону (<i>див. табл. 15</i>)
Подальші дії	<ul style="list-style-type: none"> • Розгляньте, чи показаний шестигодинний швидкий тест (<i>див. розділ 9.10</i>)

9.9. Алгоритм дій неонатолога при тяжкій, тривалій, рецидивуючій або стійкій гіпоглікемії

Необхідно обстежити дитину, яка перенесла тяжку, тривалу, рецидивуючу або стійку гіпоглікемію.

- При необхідності проконсультуватись з дитячим ендокринологом.
- Допомогу дитини доцільно проводити у ПІТ / ВІТН або скерувати до закладу третього рівня надання допомоги матерям та дітям.
 - Означити вибір та інтерпретацію досліджень.
 - Будь-які сумніви / занепокоєння щодо дитини мають бути вирішені до виписки.
- Показання до обстеження при підозрі на тяжку, тривалу, рецидивуючу або стійку гіпоглікемію наведені у *табл. 20*.

Показання до обстеження

Індикація	Коментарі
Клінічні прояви	<ul style="list-style-type: none"> • Вік більше 48 год життя. – симптоматична гіпоглікемія; – потреба у в/в введенні глюкози. • Судоми або змінений рівень свідомості. – Неможливість постійно підтримувати рівень глікемії до годування більшим або рівним цільовим значенням протягом декількох годин після народження дитини (див. розділ 9.1). • Незвичайні прояви гіпоглікемії або відсутність відомих факторів ризику
Тяжка гіпоглікемія	<ul style="list-style-type: none"> • При РГК менше 1,5 мМоль/л у перші 6 год життя за відсутності діабету у матері, недоношеності або дуже низької маси при народженні (менше 1 500,0). • Стійка або рецидивуюча гіпоглікемія, незважаючи на в/в введення глюкози більше або дорівнює 7–8 мг/кг/хв. • Необхідне медикаментозне лікування
Пізня/рання гіпоглікемія	<ul style="list-style-type: none"> • При РГК менше ніж 2,6 мМоль/л, що виникає після 24 год життя. • Ранній початок, стійка або будь-яка гіпоглікемія, що рецидивує після 48 год
Сімейний анамнез	<ul style="list-style-type: none"> • Генетична гіпоглікемія. • Вроджені порушення метаболізму у батьків або братів/сестер (наприклад дефіцит MCAD22, LCHAD) або інший дефект окислення жирних кислот. • Ендокринні розлади (вроджений гіперінсулінізм, порушення роботи надниркових залоз, гіпофіза). • Синдром раптової дитячої смерті. • Синдром Рейє. • Затримка росту плода
Наявність аномалій	<ul style="list-style-type: none"> • Наявність супутніх аномалій (наприклад мальформації черепа або обличчя, мікроцефалія; омфалоцеле, дуже низька маса для гестаційного віку, дефекти серединної лінії, мікропеніс та/або інші варіації статевих ознак)

Стани, що спричиняють гіпоглікемію, можуть виникати одночасно (наприклад гіперінсулінемія з низьким рівнем кортизолу через недоношеність), низький рівень кортизолу та гормону росту через порушення функції гіпофіза з перинатальним гіперінсулінізмом. За рекомендацією неонатолога, спеціаліста з метаболізму або ендокринолога дослідження можуть бути спрямовані на виявлення підозрюваної основної причини. Алгоритм обстеження дитини для визначення етіології гіпоглікемічного стану наведений у *табл. 21*.

Обстеження дитини з гіпоглікемією

Аспект	Рекомендовані дії
Тестування патології	<ul style="list-style-type: none"> • Підготовка концентрацій глюкози для інфузії відповідно результатів аналізів та їх пріоритетності (див. розділ 9.12). • Збирайте зразки переважно венозної або артеріальної крові до введення глюкози для визначення максимально значущої гіпоглікемії
Гіперінсулінемічний стан	<ul style="list-style-type: none"> • Діагноз ставиться на підставі підвищеної дії інсуліну та/або недостатнього пригнічення інсуліну в плазмі під час спонтанної або гіпоглікемії, викликаного голодуванням. • Ознаки надмірної дії інсуліну під час гіпоглікемії: <ul style="list-style-type: none"> – пригнічений рівень β-гідроксибутирату в плазмі (менше 1,8 мМоль/л); – пригнічений рівень вільних жирних кислот у плазмі (менше 1,7 мМоль/л); – невідповідно велика глікемічна відповідь на глюкагон (1,7 мМоль/л або більше); – збільшена швидкість інфузії глюкози, необхідна для підтримки еуглікемії вище норми для віку (більше 8 мг/кг/хв для новонароджених). • Зазвичай гіперінсулінемічний стан є тимчасовим, але може бути стійким і вимагати тривалого лікування
Кортизол	<ul style="list-style-type: none"> • Більше ніж 200 нМоль/л, ймовірно, є нормальним рівнем. <ul style="list-style-type: none"> – Може бути зниженим у недоношеній дитині, гіперінсулінізмі або тривалій гіпоглікемії з будь-якої причини. • Менший рівень може свідчити про дисфункцію гіпоталамуса, гіпофіза або надниркових залоз
Гормон росту	<ul style="list-style-type: none"> • 7 мкг/л (20 мМО/л) або більше є нормальним рівнем під час гіпоглікемії у доношеної дитини. <ul style="list-style-type: none"> – Може бути зниженим у недоношених. • Менший рівень може свідчити про дисфункцію гіпоталамуса або гіпофіза
Аміак	<ul style="list-style-type: none"> • При збільшенні до 100 мкмоль/л слід розглянути можливість порушення метаболізму (наприклад порушення циклу сечовини) або гіперінсулінемії, синдрому гіперамоніємії

9.10. Шестигодинний швидкий тест

Призначення шестигодинного швидкого тесту дозволить визначити, чи може дитина підтримувати нормоглікемію натщесерце після виписки. Мета тесту – викрити стійкі гіперінсулінемічні стани, ендокринні дефіцити, вроджені порушення метаболізму, гіпоглікемію, яка зберігається незважаючи на приймання ліків при виписці (наприклад діазоксид та гідрохлоротіазид).

Показанням для виконання тесту є будь-який з перелічених:

- ШГГ у будь-який час більший, ніж 7–8 мг/кг/хв.
- Потреба у застосуванні глюкагону.
- Потреба у застосуванні гідрокортизону.
- Призначення діазоксиду, гідрохлоротіазиду або октреотиду після виписки.
- Рецидивуюча гіпоглікемія після 48 год.
- Будь-яка гіпоглікемія невизначеної етіології.

Методика виконання шестигодинного швидкого тесту.

- Тривалість тесту шість годин, якщо дитячий ендокринолог не призначив інше.
- Проводити тест під час прийому ліків, що призначені після виписки (наприклад діазоксид та гідрохлоротіазид), якщо вони були рекомендовані
 - Перевіряти рівень глюкози крові через чотири, п'ять та шість годин після годування (пропустити годування під час тесту).

РГК для шестигодинного швидкого тесту залежить від віку дитини:

- Між 48 та 96 годи життя РГК щонайменше 3,0 мМоль/л.
- Більше 96 год життя РГК щонайменше 3,5 мМоль/л.
- Якщо відома або підозрюється стійка гіпоглікемія (наприклад ендокринне або метаболічне захворювання), РГК рекомендується більше або має дорівнювати 4,0 мМоль/л (або за рекомендацією дитячого ендокринолога).

Інтерпретація результатів тесту

- Якщо у дитини спостерігаються симптоми між запланованими вимірюваннями РГК або вона не досягає цільового рівня глюкози за результатами 6-годинного швидкого тесту, то:
 - проведіть обстеження щодо причини гіпоглікемії, а потім погодуйте дитину;
 - продовжуйте моніторинг рівня глюкози в крові;
 - відкладіть виписку дитини;
 - проконсультуйтеся з дитячим ендокринологом (якщо потрібно).
- Якщо у дитини симптоми відсутні, а рівень глюкози в крові перевищує або дорівнює цільовому значенню протягом усього тесту, завершіть тест і погодуйте дитину.

- Якщо РГК нижче цільового, дитині потрібна подальша оцінка та лікування до виписки.

9.11. Планування виписки новонародженого

Планування виписки для немовлят з гіпоглікемією проводиться згідно з пунктами, наведеними у *табл. 22*.

Таблиця 22

Планування виписки новонародженого з гіпоглікемією

Аспект	Рекомендовані дії
Планування	<ul style="list-style-type: none"> • Огляньте немовля з повторними періодичними епізодами гіпоглікемії та розгляньте, чи показаний шестигодинний швидкий тест. – Зверніться за консультацією до дитячого ендокринолога за показаннями (<i>див. розділ 9.10</i>). • Перегляньте результати всіх обстежень перед випискою, оскільки деякі немовлята можуть мати більше однієї причини гіпоглікемії. • Якщо діагноз невизначений на момент виписки, обговоріть подальше спостереження.
Критерії виписки	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо дитині менше 48 год: <ul style="list-style-type: none"> – РГК перед годуванням перевищує 2,6 мМоль/л протягом трьох циклів годування–голодування. • Якщо відомо про гіпоглікемічний стан і дитині 48 год або більше. <ul style="list-style-type: none"> – РГК перед годуванням перевищує 4 мМоль/л протягом трьох циклів годування–голодування. • Проведено шестигодинний швидкий тест (за показаннями), і дитина здатна підтримувати рівень глікемії або отримує лікування
Навчання батьків	<ul style="list-style-type: none"> • Обговоріть причини, ризики, потенційні наслідки та лікування. • Наголосіть клінічні ознаки, що потребують посилення терапії та його планування
Подальші дії	<ul style="list-style-type: none"> • Звичайне подальше спостереження у сімейного лікаря (педіатра). • У разі симптоматичної, тяжкої, рецидивуючої або стійкої гіпоглікемії необхідно враховувати подальше спостереження: <ul style="list-style-type: none"> – педіатра; – дитячого ендокринолога. • Організуйте інше подальше спостереження відповідно до місцевих протоколів
Зменшення ризику у наступних вагітностях	<ul style="list-style-type: none"> • Спосіб життя матері – контроль маси та дієти. • Генетичне консультування / сімейний анамнез. • Лікування глікемії / діабету

9.12. Розрахунок швидкості інфузії глюкози

Як розрахувати швидкість інфузії глюкози (ШІГ) (мг/кг/хв), коли відомо мл/год (метод 1)².

$$\text{ШІГ (мг/кг/хв)} = \frac{\% \times V}{M \times 6}, \quad [1]$$

де % – відсоток розчину глюкози, що вводиться;
 V – швидкість інфузії (мл/год);
 M – маса тіла дитини, кг;
 6 – коефіцієнт.

Як розрахувати ШІГ (мг/кг/хв), коли відомі мл/кг/день (метод 2)*

$$\text{ШІГ (мг/кг/хв)} = \frac{\% \times V}{144}, \quad [2]$$

де % – відсоток розчину глюкози, що вводиться;
 V – швидкість інфузії (мл/кг/день);
 144 – коефіцієнт.

Таблиця 23

Відповідність ШІГ (мг/кг/хв) загальній швидкості інфузії із часто використовуваними концентраціями глюкози

Швидкість інфузії глюкози, мг/кг/хв				
Відсоток розчину глюкози	60 мл/кг/день	80 мл/кг/день	100 мл/кг/день	120 мл/кг/день
10	4,2	5,6	6,9	8,3
12	5,0	6,7	8,3	10,0
12,5	5,2	6,95	8,68	10,4
14	5,8	7,8	9,7	11,7
15	6,25	8,3	10,42	12,5
16	6,7	8,9	11,1	13,3
18	7,5	10,0	12,5	15,0
20	8,3	11,0	13,9	16,7

Таблиця 24

Приготування 100 мл розчину глюкози необхідної концентрації

Необхідна концентрація глюкози	Об'єм 10 % розчину глюкози (100 мг/мл)	Об'єм 40 % розчину глюкози (400 мг/мл)
12	93,3	6,7
12,5	91,7	8,3
14	86,7	13,3
15	83,3	16,7
16	80	20
18	73,3	26,7
20	66,7	33,3

² Відніміть будь-які інші інфузії або розрахуйте окремо, якщо вони містять інші концентрації глюкози.

ПИТАННЯ ДО ЗАКЛЮЧНОГО ТЕСТОВОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

1. Перелічіть фактори ризику гіпоглікемії, пов'язані з надмірним споживанням глюкози:
 - А. Надмірне відкладання жиру.*
 - Б. Гіперглікемія у матері.*
 - В. Порушення функції печінки.*
 - Г. Посилення продукції тригліцеридів.*
 - Д. Індукція інсулінрезистентності.*
 - Е. Всі відповіді вірні.*
2. Як співвідноситься рівень глюкози крові матері та плода?
 - А. Дорівнює концентрації глюкози крові матері.*
 - Б. 80–90 % рівня матері.*
 - В. 50 % рівня матері.*
 - Г. На 10–15 % вище рівня матері.*
 - Д. Не залежить від рівня глюкози матері.*
3. Який рівень глюкози крові вважається «критичним порогом», що визначає гіпоглікемію та ризик ураження головного мозку?
 - А. 1,2 мМоль/л.*
 - Б. 1,5 мМоль/л.*
 - В. 2,2 мМоль/л.*
 - Г. 2,6 мМоль/л.*
 - Д. 3,0 мМоль/л.*
4. Назвіть основні критерії критичної гіпоглікемії:
 - А. Дитина має клінічні ознаки гіпоглікемії та РГК менше 1,5 мМоль/л.*
 - Б. Дитина не має клінічних ознак гіпоглікемії та РГК менше 1,5 мМоль/л.*
 - В. Дитина має клінічні ознаки гіпоглікемії та РГК більше 1,5 мМоль/л.*
 - Г. Дитина має клінічні ознаки гіпоглікемії та РГК дорівнює 2,6 мМоль/л.*
 - Д. Дитина не має клінічних ознак гіпоглікемії та РГК дорівнює 2,6 мМоль/л.*
5. Назвіть прогнозовану поширеність гіпоглікемії у новонароджених перших 48 год життя.
 - А. 1 %.*
 - Б. 5 %.*
 - В. 12,5 %.*
 - Г. 15 %.*
 - Д. 20 %.*

6. Назвіть рекомендований термін проведення 1-го скринінгу рівня глюкози крові новонародженого з групи ризику щодо гіпоглікемії:
- Безпосередньо при народженні, не пізніше 30 хв життя.*
 - Після першого годування дитини, не пізніше 60 хв життя.*
 - Перед другим годуванням, але не пізніше ніж через 3 год життя.*
 - Перед третім годуванням, але не пізніше ніж через 6 год життя.*
 - Не проводиться, якщо не має клінічних ознак гіпоглікемії.*
7. Коли можна припиняти моніторинг рівня глюкози крові новонародженій дитині із групи ризику гіпоглікемії, яка не має клінічних ознак гіпоглікемії, отримує достатнє ентеральне харчування і у якої рівень глюкози крові перед годуванням 2,6 ммоль/л в перші 24 год життя?
- Після 24 год життя.*
 - Після 48 год життя.*
 - Після 24 год життя з попереднім визначенням рівня глюкози крові.*
 - Після 48 год життя з попереднім визначенням рівня глюкози крові.*
 - Після 96 год життя.*
8. Рекомендована разова доза глюкагону для в/в або п/ш введення новонародженому при лікуванні гіпоглікемії:
- 100 мг/кг.*
 - 200 мг/кг.*
 - 300 мг/кг.*
 - 400 мг/кг.*
 - 500 мг/кг.*
9. Доза одноразового болюсу глюкози новонародженому при лікуванні гіпоглікемії:
- 100 мг/кг.*
 - 200 мг/кг.*
 - 300 мг/кг.*
 - 400 мг/кг.*
 - 500 мг/кг.*
10. Швидкість інфузії глюкози 7–8 мг/кг/хв відповідає:
- Легкій гіпоглікемії.*
 - Середній гіпоглікемії.*
 - Тяжкій гіпоглікемії.*

Еталони відповідей:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Е</i>	<i>Б</i>	<i>А</i>	<i>А</i>	<i>В</i>	<i>В</i>	<i>А</i>	<i>Б</i>	<i>А</i>	<i>В</i>

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Неонатологія: підручник : у 3-х т. / [Т.К. Знаменська, Ю.Г. Антипкін, М.Л. Аряєв та ін.] ; за ред. Т.К. Знаменської. Львів : Видавець Марченко Т.В., 2020. Т. 1. 408 с; Т. 2. 456 с; Т. 3. 380 с.
2. ACOG Practice Bulletin 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49–e64.
3. Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2017;22(1):36–41.
4. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes–2021*. *Diabetes Care*. 2021;44:S200–S210.
5. Ashwal E, Berger H, Hirsch L, et al. Gestational diabetes and fetal growth in twin compared with singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(4):420.e1–13.
6. Carvalho JS, Axt-Flidner R, Chaoui R, et al. ISUOG practice guidelines (updated): Fetal cardiac screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(6):788–803.
7. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 16.
8. Dude AM, Badreldin N, Schieler A, et al. Periconception glycemic control and congenital anomalies in women with pregestational diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001966.
9. Edwards T, Liu G, Battin M, Harris D, Hegarty J, Weston P, et al. Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [Internet]. 2022, [cited 2023 June 27]. Issue 3. Art No.: CD011027. DOI: 10.1002/14651858.CD011027.pub3.
10. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 15. Management of diabetes in pregnancy: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46:S254–66.
11. Harris DL, Weston PJ, Gamble GD, Harding JE. Glucose profiles in healthy term infants in the first 5 days: the glucose in well babies (GLOW) study. *Journal of Pediatrics* 2020;223:34–41 e4.

12. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management and care. *Int J Gynecol Obstet* 2015 Oct; 131(Suppl 3): S173–211.
13. IDF Diabetes Atlas: The prevalence of pre-existing diabetes in pregnancy – A systematic review and meta-analysis of studies published during 2010–2020 // Chivese, T. et al. / *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2021. P. 109049. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109049>.
14. Lemaitre, M., et al. Pre-gestational diabetes and the risk of congenital heart defects in the offspring: A French nationwide study. *Diabetes Metab* 2023;49:101446.
15. Queensland Clinical Guidelines. Parent Information: Hypoglycaemia in a newborn baby. Guideline No. C19.8-1-V5-R28. [Internet]. Queensland Health. 2023. [cited 2023 November 30]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/qcg>.
16. Papazoglou AS, Moysidis DV, Panagopoulos P, et al. Maternal diabetes mellitus and its impact on the risk of delivering a child with congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):7685–94.
17. Paulsen ME, Rao RB. Cerebral effects of neonatal dysglycemia. *Clinics in Perinatology* 2022;49(2):405-26.
18. Santo, S, Ayres-de-Campos, D, Costa-Santos, C, et al. Agreement and accuracy using the FIGO, ACOG and NICE cardiotocography interpretation guidelines. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96:166–75.
19. Saeedi M, Cao Y, Fadl H, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus when implementing the IADPSG criteria: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 172: 108642.
20. *Textbook of Diabetes and Pregnancy* // Edited by Moshe Hod et al. 4th . Taylor & Francis Group. 2025. 438p. DOI: 10.1201/9781003355939

Начальний посібник

Клименко Тетяна Михайлівна

Карапетян Ольга Юріївна

**ВЕДЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ
З ДІАБЕТИЧНОЮ ФЕТОПАТІЄЮ**

**Навчальний посібник
для слухачів циклів післядипломного навчання,
лікарів-інтернів, лікарів-стажерів**

Відповідальний за випуск О. Ю. Карапетян



Редактор Е. Є. Депрінда

Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А4. Ум. друк. арк. 16,25. Зам. № 25-121

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
vid.redact@kntmu.edu.ua**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.