

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616-092

Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Будыкина Т.С.

Роль оценки размеров поджелудочной железы плода в прогнозе ранней неонатальной гипогликемии при сахарном диабете у матери

ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии»,
101000, Москва, Россия, ул. Покровка д. 22а

Введение. Поджелудочная железа (ПЖ) плода играет роль в регуляции гликемии как у плода, так и у матери. Гипергликемия матери, независимо от типа сахарного диабета (СД) сопровождается гипергликемией у плода. Напряжение функции ПЖ плода обуславливает компенсаторное увеличение её размеров, формирование фетальной гиперинсулинемии и развитие в первые часы жизни неонатальной гипогликемии. Клинические симптомы гипогликемии присутствуют в 25–33% случаев, частота лабораторной гипогликемии – в 21–60%. Цель – оценка прогностического значения увеличения размеров ПЖ плода накануне родов в качестве предиктора неонатальной гипогликемии при СД у матери.

Методика. Проведена ультразвуковая морфометрия ПЖ у 241 беременной с СД (основная группа) и у 427 здоровых беременных (контрольная группа). В основной группе у 141 (58,5%) беременной родились дети с признаками диабетической фетопатии (ДФ). Оценивались размеры ПЖ плода. У новорождённых оценивалась гликемия в динамике в 1-е и 3-и сут жизни. Проведён ретроспективный корреляционный анализ размеров поджелудочной железы плода и характер гликемии новорождённых в 1-е и 3-и сут жизни.

Результаты. Выявлена отрицательная корреляция толщины ПЖ и гипогликемии новорождённого в 1-е сут жизни с линейным коэффициентом корреляции (R) минус 0,66. В 1-е сут жизни у 87,5 % этих детей возникает гипогликемия, более выраженная у недоношенных, у 50% из них, сохраняющаяся к 3-м сут жизни.

Заключение. Толщина ПЖ плода более информативный и воспроизводимый показатель, чем её длина, статистически значимый как в группе ДФ, так и без неё. Неудовлетворительный контроль за течением СД у матерей увеличивает риск гипогликемии новорождённого до 100%. Более выраженная гипогликемия выявляется у недоношенных детей, у половины которых гипогликемия сохраняется к 3-м сут жизни.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая фетопатия; поджелудочная железа плода; гипогликемия новорождённого.

Для цитирования: Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Будыкина Т.С. Роль оценки размеров поджелудочной железы плода в прогнозе ранней неонатальной гипогликемии при сахарном диабете у матери. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(4): 62-70.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.62-70

Для корреспонденции: Лысенко Сергей Николаевич, e-mail: serzwer@mail.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Лысенко С.Н., Бурумкулова Ф.Ф.; сбор и обработка материала – Лысенко С.Н., Будыкина Т.С.; подготовка иллюстративного материала – Лысенко С.Н., Чечнева М.А.; статистическая обработка – Лысенко С.Н.; написание текста – Лысенко С.Н.; редактирование – Лысенко С.Н., Бурумкулова Ф.Ф., Чечнева М.А., Петрухин В.А.

Финансирование. Настоящее исследование инициировано в рамках гранта Российского научного фонда №16-15-10408 и в рамках научной работы Московского областного центра «Сахарный диабет и беременность».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.01.2021

Принята к печати 02.11.2021

Опубликована 20.12.2021

Lysenko S.N., Chechneva M.A., Burumkulova F.F., Petrukhin V.A., Budykina T.S.

Role of the fetal pancreas size in prediction of early neonatal hypoglycemia in maternal diabetes mellitus

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology,
Moscow, Russian Federation

Background. The fetal pancreas is involved in regulation of glucose levels in both fetal and maternal plasma. Maternal hyperglycemia, regardless of the type of diabetes mellitus (DM), is accompanied by fetal hyperglycemia. This stress of the fetal pancreatic function causes a compensatory increase in the pancreas size, the development of fetal hyperinsulinemia and of neonatal hypoglycemia in the first hours of life. The frequency of laboratory hypoglycemia varies 21-60%, while its clinical symptoms are present in 25-33% of cases. **Aim.** To assess the prognostic value of the increase in fetal pancreas size on the eve of delivery as a predictor of neonatal hypoglycemia in maternal DM.

Methods. Ultrasound of the fetal pancreas was performed in 241 pregnant women with DM (main group) and in 427 healthy pregnant women (control group). In the main group, 141 (58.5%) pregnant women had children with signs of diabetic fetopathy (DF). The size of the fetal pancreas was estimated. In newborns, glycemia was measured on the 1st and 3rd days of life. A retrospective correlation analysis of the fetal pancreas size and the neonatal glycemia was performed on the 1st and the 3rd days of life.

Results. A negative linear correlation was found between the pancreas thickness and neonatal hypoglycemia on the 1st day of life (linear correlation coefficient, $R, -0.66$). On the 1st day of life in 87.5-100% of these newborns, hypoglycemia is observed, which is more pronounced in premature infants and which remains through the 3rd day of life in 50% of them.

Conclusion. The thickness of the fetal pancreas is a more informative and reproducible indicator than its length, which was statistically significant in groups both with and without DF. Poor glycemic control in mothers increases the risk of neonatal hypoglycemia up to 100%. More pronounced hypoglycemia is observed in premature infants and persists through the 3rd day of life in half of them.

Keyword: diabetes mellitus; diabetic fetopathy; pancreas of the fetus; hypoglycemia of the newborn.

For citation: Lysenko S.N., Chechneva M.A., Burumkulova F.F., Petrukhin V.A., Budykina T.S. Role of the fetal pancreas size in prediction of early neonatal hypoglycemia in maternal diabetes mellitus. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(4): 62-70. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.62-70

For correspondence: *Sergey N. Lysenko*, Doctor of Medical Sciences, art. sci. sotr. Departments of ultrasound diagnostics of MONIAG, e-mail: server@mail.ru

Contribution: concept and design of the study – Lysenko S.N., Burumkulova F.F.; collection and processing of the material – Lysenko S.N., Budykina T.S.; preparation of illustrative material – Lysenko S.N., Chechneva M.A.; statistical processing – Lysenko S.N.; writing of the text – Lysenko S.N.; editing – Lysenko S.N., Chechneva M.A., Burumkulova F.F., Petrukhin V.A.

Financing. This study was initiated as part of grant #16-15-10408 from the Russian Science Foundation and as part of the research work of the Moscow Regional Center «Diabetes Mellitus and Pregnancy».

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Information about the authors:

Lysenko S.N., <https://orcid.org/0000-0003-3280-2799>

Burumkulova F.F., <https://orcid.org/0000-0001-9943-0964>

Received 11.01.2021

Accepted 02.11.2021

Published 20.12.2021

Введение

При СД у матери плод по-разному реагирует на гипо- и гипергликемию в зависимости от срока гестации. До 20-й нед гестации островковые клетки поджелудочной железы (ПЖ) плода не могут отвечать и контролировать материнскую гипергликемию, что может привести к врожденным порокам развития плода или неразвивающейся беременности. Во 2-м триместре (после 20-й нед) плод уже реагирует: в ответ на собственную гипергликемию отвечает гипер-

плазией бета-клеток островков и фетальным гиперинсулинизмом [2]. В нормальных условиях постнатально активность инсулярного аппарата у ребенка снижается, а выработка глюкагона повышается. При ДФ сохраняется гиперинсулинемия и высокая толерантность к глюкозе, ввиду этого гипогликемия развивается, несмотря на большие запасы гликогена и жира, а глюконеогенез строится за счет белков (глюкокортикоиды усиливают их катаболизм). Этого недостаточно для сохранения нормальной гликемии

и тканевого метаболизма, что приводит к неонатальной гипогликемии различной тяжести. При СД 1-го типа у матери через 1 ч после рождения в крови новорожденного возникает гипогликемия. При СД 2-го типа скорость возникновения гипогликемии более низкая и возникает через 2 ч. При гестационном СД (ГСД) её возникновение происходит в промежутке 2-3 ч после рождения. У здоровых новорожденных при развитии транзиторной гипогликемии возникает выработка и утилизация кетонов, как источника энергии. [3, 4]. Гипогликемией новорожденных принято считать уровень гликемии в цельной капиллярной крови менее 1,7 ммоль/л у недоношенных, и менее 2,6 ммоль/л у доношенных детей. При беременности нижняя граница уровня глюкозы у плода составляет 3 ммоль/л, а уровень глюкозы снижается примерно до 2,8 ммоль/л к 2 ч и восстанавливается до уровня 3,9 ммоль/л к 72 ч жизни [4].

Частота лабораторно подтвержденной гипогликемии у новорожденных детей варьирует от 21 до 60%, тогда как клинические симптомы гипогликемии обнаруживаются лишь у 25-30% новорожденных¹.

Цель исследования. Оценить прогностическое значение размеров ПЖ плода накануне родов в качестве предиктора неонатальной гипогликемии при СД у матери.

Методика

Для достижения цели исследования поставлены следующие задачи: 1) На основании УЗИ брюшной полости плода у здоровых беременных и беременных с СД, выявить размеры его ПЖ. 2) Определить величину длины и ширины ПЖ плода. 3) Провести ретроспективный корреляционный анализ размеров ПЖ у новорожденных с гипогликемией в 1-е и 3-и сут жизни. 4) Оценить роль УЗИ ПЖ плода накануне родов в прогнозе неонатальной гипогликемии.

Проведена ультразвуковая морфометрия ПЖ плода у 241 беременной с СД (основная группа) и у 427 здоровых беременных (контрольная группа). Из 241 беременной основной группы СД 1-го типа был верифицирован у 126 беременных (52,3%), СД 2-го типа – у 20 пациенток (8,3%) и гестационный сахарный диабет (ГСД) – у 95 беременных (39,4%). В основной группе у 141 (58,5%) беременной родились дети с фенотипическими признаками диабетической фетопа-

тии (ДФ). У новорожденных проводился анализ гликемии в 1-е сут (в первые 6 ч после рождения) и 3-и сут жизни. Ретроспективный анализ размеров ПЖ плода проводился после оценки гликемии новорожденного и уточнения признаков ДФ. Оценивались длина ПЖ плода и её толщина.

Критерии исключения из исследования: 1) многоплодная беременность; 2) подтвержденные хромосомные аномалии и врожденные пороки развития у плода; 3) возраст беременной моложе 18 лет.

Клиническое обследование пациенток и их родоразрешение проведено на базе ГБУЗ МО Московский областной НИИ акушерства и гинекологии МОНИ-ИАГ. Продолжительность исследования 2016 – 2018 г.

Описание медицинского вмешательства. Качество компенсации оценивалось по уровню гликированного гемоглобина и показателям суточного мониторинга гликемии, который проводился беременными амбулаторно с использованием персональных глюкометров и ведением дневника самоконтроля. Инсулинотерапия при ГСД назначалась в случае неэффективности диетотерапии. Критерием неэффективности диетотерапии считали превышение гликемии натощак более 5,1 ммоль/л или после еды выше 7,0 ммоль/л чаще чем 2 раза в неделю.

Глюкоза венозной плазмы у новорожденных оценивалась амперометрическим ферментным методом с использованием сенсорной технологии (Daisy's Germany Dr Muller).

Диагноз «Диабетическая фетопатия (ДФ)» новорожденному устанавливался на основании: увеличения массы тела при рождении выше 2 или более 90 перцентили (по шкале Г.М. Деметьевой, программа «Auxology» (Pfizer) в сочетании с признаками диспропорционального телосложения (увеличение размеров внутренних органов, короткая шея и относительно короткие конечности, маленькая голова, широкий плечевой пояс, толстая шейная складка), утолщения и отека подкожного жирового слоя, признаков неонатальной гипогликемии.

ПЖ плода оценивалась с помощью УЗ аппарата Medison V-20 компании Samsung в группе контроля с 16 нед, в основной группе после 30 нед гестации. ПЖ плода определялась в брюшной полости плода на уровне левого надпочечника, имела слегка изогнутую форму. Эхогенность её выше, чем у печени и селезенки, и сопоставима с эхогенностью кишечника. Головка ПЖ граничила справа с желчным пузырем, печенью и двенадцатиперстной кишкой плода, справа и сзади с аортой, нижней полой веной и почечными сосудами плода. Тело сзади граничит с позвоночником и селезеночной веной плода, которая служит ориентиром её визуализации. Ниже желудка она соприкасается с кишечником плода. При наличии гиперэхогенного кишечника определить её границы затруднительно. Хвост ПЖ плода слева ла-

¹ Патент на изобретение №2550282 от 8.04.2015 г. «Способ прогнозирования гипогликемии новорожденного от беременных с сахарным диабетом». Авт: Лысенко С.Н., Петрухин В.А., Чечнева М.А. Ермакова Л.Б. Башакин Н.Ф.

теральна граничит с селезёной и её воротами, слева сзади с левым надпочечником плода, спереди – с желудком. Чаще всего ПЖ удаётся визуализировать на поперечном «срезах» живота, одновременно с желудком, селезёночной веной, внутрибрюшным отделом вены пуповины, и шейкой желчного пузыря. В этом случае ПЖ выглядит в виде гиперэхогенного дугообразного образования с чёткими границами (рис. 1).

Результаты наблюдения за течением беременности, показатели гликемии, данные УЗИ размеров ПЖ плода, росто-весовые показатели и гликемия новорождённых, признаки ДФ, результаты молекулярно-генетического исследования, метод лечения (диета или инсулинотерапия), уровень глюкозы крови у новорождённых, гликированный гемоглобин были занесены в базу данных, специально разработанную с учётом цели исследования.

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004).

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ (протокол №87 от 16/06/2016 и протокол №89 от 30/06/2016). Информированное согласие было получено от всех пациентов, в том числе, и на обследование их детей.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2010. Статистическую значимость различий определяли, используя критерий Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Проводили дисперсионный анализ Краскелла-Уоллиса, а также корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмена (R) и Гамма (G). Данные представлены как медиана (нижний квартиль; верхний квартиль).

Результаты и обсуждение

Ретроспективно проведен анализ размеров ПЖ плодов у беременных контрольной и основной

групп. У 135 (56,0%) беременных с СД родились дети, у которых развилась гипогликемия в 1-е сут жизни, у 34 (14,1%) гипогликемия сохранялась к 3-м сут жизни. Медиана возраста беременных в обеих группах была сопоставима и составила 30 лет [20 – 43 года]. Неудовлетворительным контролем СД к моменту родов считали гликированный гемоглобин более 6,0% (27,0%, 34 беременные) (табл. 1).

Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии включает в себя оценку состояния поджелудочной железы плода. Увеличение толщины поджелудочной железы является критерием тяжести диабетической фетопатии и отражает степень компенсации сахарного диабета матери. На УЗИ железа плода выглядит в виде гиперэхогенного дугообразного образования с чёткими границами (рис. 1, 2). Получение изображения ПЖ плода при доношенном сроке возможно у 96,8 % беременных. Неудачи связаны с наличием гиперэхогенного кишечника плода или значительным подкожным жировым слоем у женщины.

Как орган, ПЖ плода сформирована после 12 нед гестации. В нашем исследовании успешное изображение ПЖ было получено у более чем половины плодов после 17 нед. В 14 – 15 нед ПЖ плода визуализировалась только у одной пациентки, а в 16 – 17 нед – у 6-каждой 6-й. После 20 нед возможно получить изображения ПЖ плода у большинства пациенток. Полноценная визуализация и оценка размеров ПЖ плода в доношенном сроке возможна у 95 % обследуемых.

У плодов от матерей без СД толщина ПЖ увеличивается с ростом плода и срока гестации от 2,3 [2,1 – 2,7] мм в 16-17 нед до 7,0 [6,2 – 7,6] мм в 40 нед. На основании УЗИ исследования ПЖ плода у здоровых беременных нами была разработана процентильная шкала её толщины по срокам беременности (табл. 2).

Таблица 1/Table 1

Уровень гликированного гемоглобина у обследованных беременных с различными типами СД

Glycated hemoglobin in pregnant women with different types of diabetes

Тип диабета Type of diabetes	Гликированный гемоглобин (%) Glycogenated hemoglobin (%)	
	34-35 нед (34-35 week)	36-37 нед (36-37 week)
СД1 типа Type 1 diabetes	6,19 (5,64-6,97)	6,54 (5,79-6,63)
СД 2 типа Type 2 diabetes	7,50 (6,65 – 8,35)	5,81 (5,73 – 5,92)
ГСД (GD)	5,44 (5,06-6,34)	5,57 (5,21-5,99)

Примечание. ГСД – гестационный диабет.

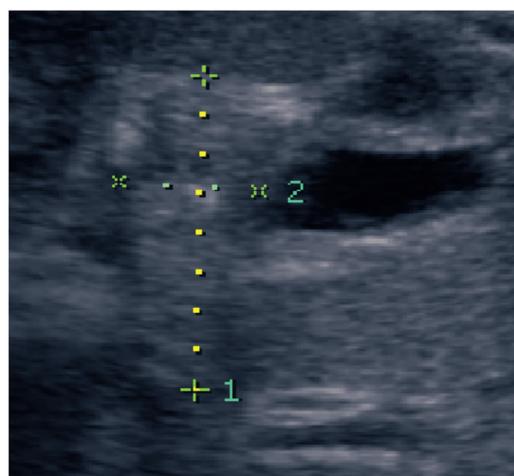
Note. GD – Gestational diabetes.

Использование длины ПЖ плода для диагностики ДФ возможно с высокой чувствительностью (до 91,6%), специфичностью (до 76,7%) и точностью (до 82,3%). Однако, следует помнить о вариабельности её хода и высокой вероятности диагностической ошибки – прогностическая ценность положительного результата в нашем исследовании оказалась не более 68,7%.

При анализе изображения поджелудочной железы плода при диабетической фетопатии в проекции хвоста визуализируются анэхогенные округлые включения без картируемого кровотока. По данным А.В. Савищева [2] в эксперименте при гипертермии в эндокринной части поджелудочной железы отмечается набухание панкреатических островков и функциональное многообра-



А/А



Б/В

Рис. 1. А – сахарный диабет I типа. Толщина поджелудочной железы 1,22 см (более 97П). Б – фрагмент рисунка 1. Островки округлые гипозоногенные.

Fig. 1. A: Type I diabetes mellitus. The pancreas thickness is 1.22 cm (over 97P). B – a fragment of Figure 1. Islets are rounded, hypoechogenic.

Таблица 2/ Table 2

Процентильная шкала толщины поджелудочной железы плода в разные сроки гестации

Percentile thickness scale fetal pancreatic at different gestational ages

Недели (week)	Процентили (Percentile)								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
	Толщина ПЖ плода (мм) <i>thickness fetal pancreatic (mm)</i>								
16-17			2,0	2,1	2,3	2,7	3,0		
18-19	2,1	2,2	2,5	2,6	2,8	3,6	4,6	4,9	5,1
20-21	2,4	2,50	2,55	3,05	3,2	3,60	4,0	4,1	4,2
22-23	2,7	3,0	3,2	3,38	4,0	4,5	4,9	5,3	5,5
24-25	2,9	3,0	3,1	3,5	4,1	4,5	5,3	5,5	5,7
26-27	2,6	2,8	3,2	3,45	4,1	4,9	5,1	5,3	5,5
28-29	2,8	3,0	3,1	4,1	4,5	5,0	5,8	6,0	6,1
30-31	3,87	3,93	4,2	5,3	5,7	6,1	6,7	7,2	7,5
32-33	2,8	3,0	3,8	5,2	6,2	6,8	7,0	7,2	7,3
34-35	4,5	4,9	5,3	5,7	7,2	7,8	9,2	9,3	9,4
36-37	4,7	5,1	5,6	6,5	7,7	8,3	8,5	8,56	8,62
38-39	5,7	5,8	6,3	6,7	8,3	8,8	8,9	8,95	9,0
40	4,7	4,8	4,9	6,2	7,0	7,6	8,0	8,6	8,7

Примечание. ПЖ – поджелудочная железа плода.

Note. Pancreas – the pancreas of the fetus.

зие в накоплении секреторных гранул в панкреатических островках. В литературе нет упоминаний об анэхогенных включениях в поджелудочную железу плода. На наш взгляд появление этих включений указывает на гипертрофию и функциональный ответ островкового аппарата ПЖ у плодов с ДФ на хроническую гипергликемию матери.

Предпочтительнее использовать показатель толщины ПЖ плода для диагностики ДФ. Статистически значимые различия между группами контроля и ДФ по длине ПЖ плода выявлены в 34–39 нед. По толщине ПЖ статистически значимые различия с группой контроля были как в группе ДФ (32–37 нед), так и у плодов без ДФ (34–37 нед). Толщина ПЖ плода более воспроизводимый показатель. Утолщение ПЖ явилось статистически значимым признаком как в группе ДФ, так и без неё (табл. 3).

Более высокой была и диагностическая точность этого показателя. Чувствительность до 100%, точность до 85%, специфичность сопоставима с измерением её длины – 76,5%. Выше также была прогностическая ценность как положительного (до 77,8%), так и отрицательного результата (до 100%).

Один из наиболее значимых показателей состояния новорождённого от матерей с СД – уровень гликемии. Гипогликемия, развивающаяся в первые часы после рождения, приводит к нарушению ранней адаптации детей. Гипогликемия в 1-е сут жизни более выражена у новорождённых от матерей с ГСД, а также у недоношенных с признаками ДФ. Худшие показатели стабилизации гликемии в раннем неонатальном периоде имели дети, рождённые в 36 нед гестации при СД 1 типа матери и наличии антенатальных признаков

ДФ, а также при неудовлетворительном контроле диабета у матери (табл. 4). При ГСД наибольшего внимания требовали дети, родившиеся в 37 нед гестации.

У новорождённых от матерей с неудовлетворительным контролем СД к моменту родов увеличение размеров поджелудочной железы встречалась от 88,9% (в 38–39 нед) до 100% (в 36 нед) наблюдений. В 1-е сут жизни у 87,5% этих детей происходило снижение концентрации глюкозы крови, более выраженный (до 1,0 ммоль/л) гипогликемия была при преждевременных родах.



Рис. 2. Вид поджелудочной железы плода у беременной без сахарного диабета. Толщина поджелудочной железы 0,76 см.

Fig. 2. View of the fetal pancreas in a pregnant woman without diabetes mellitus. The pancreas thickness is 0.76 cm.

Таблица 3/Table 3

Толщина поджелудочной железы плода, мм

Thickness of fetal pancreas, mm

Срок нед (week)	Контроль Control	Без ДФ (Without DF)	ДФ (DF)
30-31	5,7 [5,3 – 6,1]	6,4 (83П) [5,5 – 7,2]	8,0 (99П) [7,9 – 8,1]
32-33	6,2 [5,2 – 6,8]	6,1 (48П) [5,8 – 6,3]	8,3* (>99П) [8,1 – 8,4]
34-35	7,2 [5,7 – 7,8]	8,6** (84П) [7,4 – 9,5]	10,2* (>99П) [8,8 – 11,0]
36-37	7,7 [6,5 – 8,3]	9,3* (>99П) [8,5 – 10,9]	11,1* (>99П) [9,3 – 12,0]
38-39	8,3 [6,7 – 8,8]	8,8 (75П) [8,1 – 9,3]	8,8 (75П) [8,2 – 10,3]
40	7,0 [6,2 – 7,6]	5,6 (18П) [4,8 – 6,2]	-

Примечание. ДФ – диабетическая фетопатия. Медиана толщины поджелудочной железы плода (мм) по группам (в скобках указан 25-й и 75-й процентиль); * – p < 0,01. ** – p < 0,05.

Note. DF – diabetic fetopathy. Median thickness of the fetal pancreas (mm) by group (25th and 75th percentiles); *p < 0.01. **p < 0.05.

Состояние ПЖ плода при СД матери в литературе описано недостаточно, при этом основная масса исследований – морфометрические либо гистохимические [5, 6].

Органогенез ПЖ начинается на 4–5-й акушерских неделях внутриутробного развития [5]. Идентификация единой закладки ПЖ, визуализация активности её аденилатциклазы и ультраструктурная идентификация эндокринных гранул α- и β-клеток островков Лангерганса определяется на 7–8-й нед эмбриогенеза [2]. Дифференцировка ПЖ на экзокринный и эндокринный отделы происходит в конце эмбрионального периода. С 12-й нед начинается функционирование фетальной ПЖ [7, 8]. Постоянная гипергликемия у женщины в этот период является причиной реактивной гипертрофии ПЖ и гиперплазии β-клеток у её плода – развивается гиперинсулинемия [9, 10], являющаяся характерной особенностью ДФ [1, 11]. Иммуногистохимические исследования показали гиперплазию островковой ткани ПЖ плода с увеличением как инсулин-позитивных, так и инсулин-негативных клеток [1, 11, 12].

В ПЖ новорождённого при плохо контролируемом СД матери происходит дегрануляция большинства β-клеток с набуханием митохондрий [10]. Однако, длительная декомпенсация СД у матери во время первых двух триместров беременности может, наоборот, привести к истощению β-клеток плода, к гипoinsулинемии и впоследствии к развитию СЗРП [1]. Количество инсулин-продуцирующих β-клеток и общий объём эндокринной ткани ПЖ у новорождённых с гипертрофией снижены [11].

Глюкоза материнской плазмы легко преодолевает плацентарный барьер. Гипергликемия матери сопровождается гипергликемией у плода. При этом ПЖ плода участвует в регуляции уровня глюкозы как в плазме плода, так и в плазме матери.

Нами было выявлено, что для прогноза ранней неонатальной гипогликемии предпочтительнее использовать толщину ПЖ плода, так как её утолщение демонстрирует большую эффективность для диагностики ДФ.

При большей толщине ПЖ плода более выражена гипогликемия у новорождённого в 1-е сут жизни. Наиболее неблагоприятными критериями прогноза развития гипогликемии в 1-е –3-и сут неонатального периода оказались **неудовлетворительный контроль СД** в течение беременности, антенатально выявленная **диабетическая фетопатия** и **утолщение ПЖ плода**. У новорождённых с толщиной ПЖ 1,25 см и более при доношенном сроке беременности (после 37 нед гестации), у всех была выявлена гипогликемия в 1-е сут жизни. Сохраняющаяся к 3-м сут жизни гипогликемия свидетельствует о сохранности функции ПЖ новорождённого. Однако, при этом, нарушена чувствительность её рецепторов к уровню гликемии и регуляция её функции. Метод родоразрешения беременных при ДФ не влияет на частоту возникновения гипогликемии новорождённого в 1-е сут жизни. Количество новорождённых с гипогликемией в 1-е сут жизни после кесарева сечения составило 52,0%, после родов через естественные родовые пути 53,8%.

Выявлена отрицательная линейная корреляция между утолщением ПЖ и гипогликемией новорождённого в 1-е сут жизни ($r=-0,66$). У новорождённых от ма-

Таблица 4/Table 4

Относительное количество новорождённых с гипогликемией в 1-е и 3-и сутки жизни

Relative number of newborns with hypoglycemia on days 1 and 3 of life

Срок недели (week)	ГСД		СД 1-го типа (type 1 diabetes)		СД 2-го типа (type 2 diabetes)		ДФ (DF)		Без ДФ (Without DF)		НК (UK)	
	1 сут	3 сут	1 сут	3 сут	1 сут	3 сут	1 сут	3 сут	1 сут	3 сут	1 сут	3 сут
36 нед (week)	33%	0%	50%	100%			50%	100%	50%	0%	100%	50%
37 нед (week)	75%	50%	64%	75%	50%	0%	63%	80%	100%	67%	54%	50%
38-39 нед (week)	67%	8,3%	44%	33%	50%	0%	58%	25%	43%	0%	87%	38%
40 нед (week)	67%	0%							100%	0%		

Примечание. Новорожденные от матерей при разных типах СД, наличии и отсутствии у ребёнка ДФ и при неудовлетворительном контроле СД; ДФ – диабетическая фетопатия; ГСД – гестационный сахарный диабет; НК – неудовлетворительный контроль СД.

Note. Newborns from mothers with different types of DM, with or without DF, and with poor DM control; DF – diabetic fetopathy; GDM – gestational diabetes mellitus; UK – unsatisfactory control of DM.

терей с неудовлетворительным контролем за течением СД утолщение ПЖ встречалось в 88,9–100% наблюдений. В 1-е сут жизни у 87,5 – 100% этих детей происходит снижение концентрации глюкозы крови, более выраженное (до 1,0 ммоль/л) у недоношенных детей (в сроках гестации 37 нед и менее), у 50% этих детей, сохраняющиеся к 3-м сут жизни.

В литературе нет сведений об ультразвуковой визуализации анэхогенных включений в поджелудочной железе плода. На наш взгляд появление этих включений указывает на гипертрофию и функциональный ответ островкового аппарата ПЖ у плодов с ДФ на хроническую гипергликемию матери. Описано набухание панкреатических островков и накопление секреторных гранул в них в эксперименте [1, 11, 12].

Ограничение исследования. Невозможность получения изображения ПЖ плода у 100% беременных и отсутствие процентильных норм для размеров ПЖ плода.

Заключение

Таким образом, к ультразвуковым критериям для уточнения тяжести диабетической фетопатии следует относить утолщение ПЖ плода. Коэффициент линейной корреляции между утолщением поджелудочной железы и гипогликемией новорождённого в 1-е сут жизни составляет $-0,66$ ($r = -0,66$). У новорождённых от матерей с неудовлетворительным контролем за течением СД утолщение ПЖ встречалось почти в 100% наблюдений. В 1-е сут жизни у 87,5 – 100% этих детей возникает гипогликемия, более выраженная (до 1,0 ммоль/л) у недоношенных детей, а у 50% этих детей, сохраняется к 3-м сут жизни, что говорит о сохранении функции ПЖ новорождённого, но при этом, нарушена чувствительность её рецепторов к уровню гликемии. Метод родоразрешения не влияет на частоту возникновения у детей с диабетической фетопатией гипогликемии в 1-е сут жизни.

Литература

(п.п. 3-6; 11; 12 см. References)

1. Рагозин А.К. Гестационный сахарный диабет. *Проблемы женского здоровья*. 2009; 4(4): 64-74.
2. Савишев А.В., Молдавская А.А. Морфогенез поджелудочной железы на этапах онтогенеза и при экспериментальном моделировании под воздействием стрессогенных факторов. Астрахань-Москва; 2011.

7. *Внутриутробное развитие человека: руководство для врачей*. Под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. М.; 2006.
8. Гафарова Е.А. Новый подход к своевременной диагностике сахарного диабета во время беременности. *Практическая медицина*. 2014; 3: 41-5.
9. Суханов С.Г., Ковров К.Н., Дынина С.А. Пренатальный риск и морфогенез эндокринных желез плода. *Фундаментальные исследования*. 2004; 1: 116-7.
10. Коваленко Т.В. Диабетическая фетопатия. *Практическая медицина*. 2008; 3: 48-50.

References

1. Ragozin A.K. Gestational diabetes mellitus. *Problemy shenskogo zdorov'ya*. 2009; 4(4): 64-74. (In Russian)
2. Savischev A.V., Moldavskaja A.A. *Morphogenesis of the pancreas at the stages of ontogenesis and experimental modeling under the control of stress factors. [Morfogenez podzheludochnoy zhelezy na etapakh ontogeneza i pri eksperimental'nom modelirovanii pod vozdeystviem stressogennykh faktorov]*. Astpahan-Moscow; 2011. (In Russian)
3. Kalhan S.C. Metabolism of glucose and methods of investigation in the fetus and the newborn. editors. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2004: 449–64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35214-7.00039-1>
4. Cowett R.M., Farrag H.M. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol*. 2004; 9(1): 37–47. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1084-2756\(03\)00113-1](https://doi.org/10.1016/S1084-2756(03)00113-1)
5. Hill L.M., Peterson C., Rivello D., Hixson J., Belfar H.L. Sonographic detection of the fetal pancreas. *J Clin Ultrasound*. 1989; Sep; 17(7): 475-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcu.1870170704/>
6. Kivilevitch Zvi, Achiron Reuven, Perlman Sharon, Gilboa Yinon The Normal Fetal Pancreas. *J Ultrasound Med*. 2017 Oct; 36(10): 1997-2005. <https://doi.org/10.1002/jum.14233>
7. Milovanov A.P., Savel'ev S.V., ed. *Intrauterine human development: guide for physicians. [Vnutriutrobnoe rasvitiye cheloveka: rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: MDV; 2006. (In Russian)
8. Gaфарова Е.А. A New approach to the timely diagnosis of diabetes during pregnancy. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; (3): 41-5. (In Russian)
9. Suhanov S.G., Kovrov K.N., Dyndina S.A. Prenatal risk and morphogenesis of the endocrine glands of the fetus. *Fundamental'nye issledovaniya*. Moscow, RAEN. 2004; (1): 116-7. (In Russian)
10. Kovalenko T.V. Diabetic fetopathy. *Prakticheskaya meditsina*. 2008; (3): 48-50. (In Russian)
11. Holemans K., Aerts L., Van Assche F.A. Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development. *J Physiol*. 2003; (547): 11-20. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.036582>
12. Calvo R.M., Forcen R., Obregon M.J., Del Rey F.E., De Escobar G.M., Regadera J.V. Immunohistochemical and Morphometric Studies of the Fetal Pancreas in Diabetic Pregnant Rats. Effects of Insulin Administration. *The Anatomical Record*. 1998; (251): 173-80. <https://doi.org/10.1002>

Сведения об авторах:

Лысенко Сергей Николаевич, доктор мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», e-mail: serzwer@mail.ru, eLibrary SPIN: 3442-6268;

Чечнева Марина Александровна, доктор мед. наук, руководитель отд-ния ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», e-mail: marina-chechneva@yandex.ru, eLibrary SPIN: 2292-6321;

Бурумкулова Фатима Фархатовна, доктор мед. наук, вед науч сотр. терапевтической группы ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», e-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru, eLibrary SPIN: 6592-7736;

Петрухин Василий Алексеевич, доктор мед. наук, проф., директор «Московского областного НИИ акушерства и гинекологии», e-mail: petruhin271058@mail.ru, eLibrary SPIN: 9236-6783;

Будыкина Татьяна Сергеевна, доктор мед. наук, руководитель лаб. ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», e-mail: budyt@mail.ru