

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ФЕТОПАТИЯ

ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
P70.0	Синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом
P70.1	Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2022 г.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

Ht	– гематокрит
Mg	– магний
ГД	– гестационный диабет
ДФ	– диабетическая фетопатия
ЗВУР	– задержка внутриутробного развития
КОС	– кислотно-основное состояние
МКБ	– международная классификация болезней
ОПН	– отделение патологии новорожденных
ОРИТН	– отделение реанимации и интенсивной терапии
РДСН	– респираторный дистресс новорожденных
Са	– кальций
СД	– сахарный диабет
УГК	– уровень глюкозы в крови
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦНС	– центральная нервная система
ЭКГ	– электрокардиограмма
Эхо-КГ	– ультразвуковое исследование сердца

1.4 Пользователи протокола: неонатологи, педиатры, эндокринологи, в том числе детской специализации, акушеры-гинекологи.

1.5 Категория пациентов: новорожденные дети.

1.6 Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.

C	Когортное, или исследование случай-контроль, или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение:

Диабетическая фетопатия – заболевание неонатального периода, развивающееся у новорожденных, матери которых страдают сахарным диабетом или гестационным диабетом, и характеризующееся полисистемным поражением, метаболическими и эндокринными дисфункциями¹.

1.8 Классификация:

Выделяют два симптомокомплекса:

- **диабетическая эмбриофетопатия**

Обусловленный диабетом обмен веществ в период формирования органов ребенка повышает частоту пороков развития (диабетическая эмбриопатия), риск возникновения пороков развития повышается линейно в зависимости от степени периконцепциональной гипергликемии, которая измеряется при помощи гликированного гемоглобина²³. Разновидности пороков развития при диабетической эмбриопатии носят неспецифический характер (дефект нервной трубки, конотрункальные аномалии сердца, омфалоцеле, пороки развития скелета, пороки развития почек и мочевыводящих путей)⁴, только при некоторых очень редких пороках развития (синдром каудальной регрессии⁵, Small left colon syndrome⁶) связь с диабетом у матери считается характерной;

- **диабетическая фетопатия**

Гипергликемия у матери во второй половине беременности ведет к симптомам диабетической фетопатии. К ним относятся нарушения дыхания после рождения, гипогликемия, полиглобулия с эритробластозом, гипокальциемия, гипомагниемия и гипербилирубинемия^{7,8}. Степень проявления симптоматики коррелирует с состоянием обмена веществ матери; даже пограничное повышение концентрации глюкозы в крови во время беременности может сопровождаться повышенным риском макросомии плода, гипогликемии и гипербилирубинемии. У новорожденных матерей, которым требуется лечение инсулином, более часто отмечается постнатальная гипогликемия, чем у новорожденных, чьи матери не получали лечение инсулином, а лишь соблюдали диету⁹. В зависимости от состояния обмена веществ повышается частота преждевременных родов^{10,11}, внутриутробной смерти плода^{12,13,14,15}, макросомии плода¹⁶ и вытекающих из них осложнений при родах (асфиксии, дистоции плечиков, периферических парезов, переломов).^{17,18} В отличие от других осложнений диабетической фетопатии, нарушения обмена веществ у матери во второй половине беременности не выявило непосредственной связи с риском постнатальной

гипогликемии. Снижающийся в третьем триместре гликированный гемоглобин может даже сопровождаться повышенным риском постанатальной гипогликемии¹⁹. Это можно рассматривать следствием повышающейся секреции инсулина β -клеток плода и более высокой общей массы инсулин-чувствительной ткани у плода с соответственно более высоким транспортом глюкозы от матери к плоду²⁰. Этот механизм, по всей видимости, также объясняет и тот факт, что в конце беременности у некоторых беременных с гестационным диабетом тест на толерантность к глюкозе показывает нормальный результат²¹.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

- инсулинозависимый диабет (СД I типа) у матери во время беременности, как правило, протекает с осложнениями – периоды гипергликемии и кетоацидоза сменяются периодами гипогликемии, прогрессируют сосудистые поражения;
- у 1/3-1/2 женщин с СД беременность протекает с гестозом и другими осложнениями;
- у беременных с сосудистыми осложнениями, как правило, развивается маточно-плацентарная недостаточность, и плод соответственно развивается в условиях хронической гипоксии.

Физикальное обследование:

- макросомия²² – рождение ребенка с массой тела более 4000 г при доношенной беременности или > 90 перцентиле по таблицам внутриматочного роста плода;
- по внешнему виду новорожденные с ДФ напоминают больных с синдромом Кушинга: при длинном ожиревшем туловище, конечности кажутся короткими и тонкими, а на фоне широкой грудной клетки голова – маленькой; лицо лунообразное, с выступающими полными щеками, кожные покровы ярко-красного цвета или багрового оттенка, периферический (кистей и стоп) и периоральный цианоз, обильный волосной покров на голове, а также темный пушок на плечах, ушных раковинах, иногда на спине, нередко имеются отеки на спине, режы на конечностях;

Основные проблемы у новорожденных, родившихся у матерей с сахарным диабетом:

– Недоношенность, макросомия, асфиксия, родовая травма вследствие дистонии плечиков, респираторный дистресс- синдром, кардиомиопатия, полицитемия стойкая гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипербилирубинемия;²⁴

Несмотря на повышение качества лечения инсулином и интенсивного дородового и неонатологического наблюдения, неонатальные осложнения и врожденные пороки развития новорожденных матерей с гестационным диабетом и диабетом 1 типа к паринатальному уровню смертности 0,6-4,8%.

Перечень обязательных лабораторных исследований:

В клиническом анализе крови – полицитемия;

Биохимический анализ крови:

- Целевой уровень глюкозы более 2,2 ммоль/л;
NB! Определение уровень глюкозы в крови через 30-60 минут после рождения и в течение первых 3-х суток – через каждые 3-4 часа, далее до 6 дня 1 раз в день перед кормлением.
- непрямая гипербилирубинемия;
- возможны гипокальциемия (снижение уровня кальция в сыворотке крови менее 2,0 ммоль/л у доношенных и 1,75 ммоль/л — у недоношенных новорожденных или снижение уровня ионизированного кальция в сыворотке крови менее 0,75-0,87 ммоль/л у доношенных и менее 0,62-0,75 ммоль/л - у недоношенных новорожденных);
- гипомагниемия (снижение уровня магния в сыворотке крови менее 0,66 ммоль/л);
- КОС крови: декомпенсированный метаболический ацидоз.

Инструментальные исследования:

- НСГ;
- ЭХО-КГ и ЭКГ – при подозрении на кардиопатию и ВПС;
- рентгенограмма легких при развитии дыхательных нарушений, сердца (других частей тела по необходимости).

Показания для консультации специалистов: при диагностике пороков развития сердца, почек, патологии ЦНС и др., новорожденного обследуют кардиолог, невролог, нефролог для обсуждения тактики ведения. При необходимости привлекают эндокринолога.

2.1 Диагностический алгоритм: см. выше

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза ДФ
Транзиторная гипогликемия. К этому состоянию могут привести гестозы и резус-сенсibilизация вследствие глубокого нарушения фетоплацентарного	Гипогликемия, нарушения дыхания, судороги	Анамнез беременности и родов Уровень гликемии	Отсутствие указаний на диабет у матери до беременности или развитие гестационного диабета при данной беременности При диабетической фетопатии гипогликемия

<p>метаболизма и преимущественного использования плодом эндогенной глюкозы. Транзиторную гипогликемию можно ожидать при недоношенности,</p>			<p>определяется уже в первые 2-6 часов после рождения (ранняя неонатальная гипогликемия), тогда как в остальных ситуациях несколько позже — в интервале 12-36 часов после рождения, чаще к</p>
<p>при ЗВУР, у двоен, при асфиксии и переохлаждении в родах, внутричерепной родовой травме, СДР, ГБН, ядерной желтухе</p>			<p>концу первых суток (транзиторная гипогликемия). Решающим диагностическим признаком, помимо определения уровня глюкозы в крови, является исчезновение симптомов после введения глюкозы при транзиторной гипогликемии.</p>
<p>Сепсис</p>	<p>Гипогликемия, обусловленная сепсисом</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Анамнез беременности и родов • Бакпосев крови • ОАК • СРБ <p>Рентгенография органов грудной клетки;</p>	<p>В анамнезе наличие хориоамнионита, длительного безводного периода (более 18 часов), бессимптомная бактериурия, выявление стрептококка группы В из родовых путей, температура во время родов. В ОАК признаки воспаления: лейкоцитоз/лейкопения, лейкоцитарный индекс более 0,2, СОЭ более 10 мм/час на первой неделе или более 15 мм/час на второй неделе; Стойкая гипоксемия; СРБ более 1 мг/дл или более 10 мг/л</p>

<p>Гликогенозы —синдромы, обусловленные наследственным и дефектами ферментов, участвующих в синтезе или расщеплении гликогена и, как следствие – развитие гипогликемии. В первые дни после рождения гипогликемия может развиваться при гликогенозе Iтипа (болезнь</p>	<p>Гипогликемия, возможно развитие гипогликемической комы с судорогами, проблемы с дыханием из-за обменных нарушений.</p>	<p>Наследственный анамнез родителей. • Уровень глюкозы, лактата, мочевиной кислоты и активность трансаминаз натошак</p>	<p>Гликемическая, лактатемическая кривые -«золотым стандартом» Диагностики гликогеноза Служит определение активности фермента в ткани печени, кишечника, почки или в лейкоцитах крови, биопсия печени без возможности осуществить энзимную диагностику показана только в сомнительных случаях;</p>
<p>Гирке), которая обусловлена дефицитом фруктозо- 1,6- дифосфотазы и при гликогенозе IIтипа (болезнь Помпе)</p>			

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

4.1 Показания для плановой госпитализации: беременные с сахарным или гестационным диабетом госпитализируются на роды в родовспомогательный стационар 3-го уровня.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: смотрите протокол по ведению беременности у женщин с сахарным или гестационным диабетом.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: согласно внутреннему распорядку

- В случае обращения беременной женщины, страдающей сахарным диабетом или гестационным диабетом в родовспомогательную организацию 1-го или 2-го уровней, вызвать транспортную бригаду и перевести ее с плодом in uteri в родовспомогательную организацию 3-го уровня.
- Ребенок, родившийся у беременной с указанной патологией, в случае

реализации проблем (см. п.2.3) из родильного зала переводится ОРИТН, либо в ОПН (палата интенсивной терапии) в зависимости от тяжести состояния.

5.2 Немедикаментозное лечение:

- обеспечить теплый родильный зал (температура воздуха $\geq 25^{\circ}\text{C}$);
- принять ребенка в теплые сухие пеленки, положить на живот матери, обсушить, оценить его состояние;
- если при рождении ребенок не нуждается в реанимационных мероприятиях, его следует положить на живот матери, обеспечить контакт кожа к коже и раннее начало грудного вскармливания;
- если уровень глюкозы через 30-60 минут после рождения более 2,2 ммоль/л, ребенку обеспечивают грудное вскармливание через каждые 2 часа без ночного перерыва;
- если ребенок не берет грудь, или по каким-либо причинам не может быть приложен к груди, его кормят сцеженным материнским грудным молоком любым альтернативным методом (с помощью чашки, ложки, шприца, зонда) через каждые 2 часа без ночного перерыва;
- при тяжелом состоянии ребенка – проводится парентеральное питание.

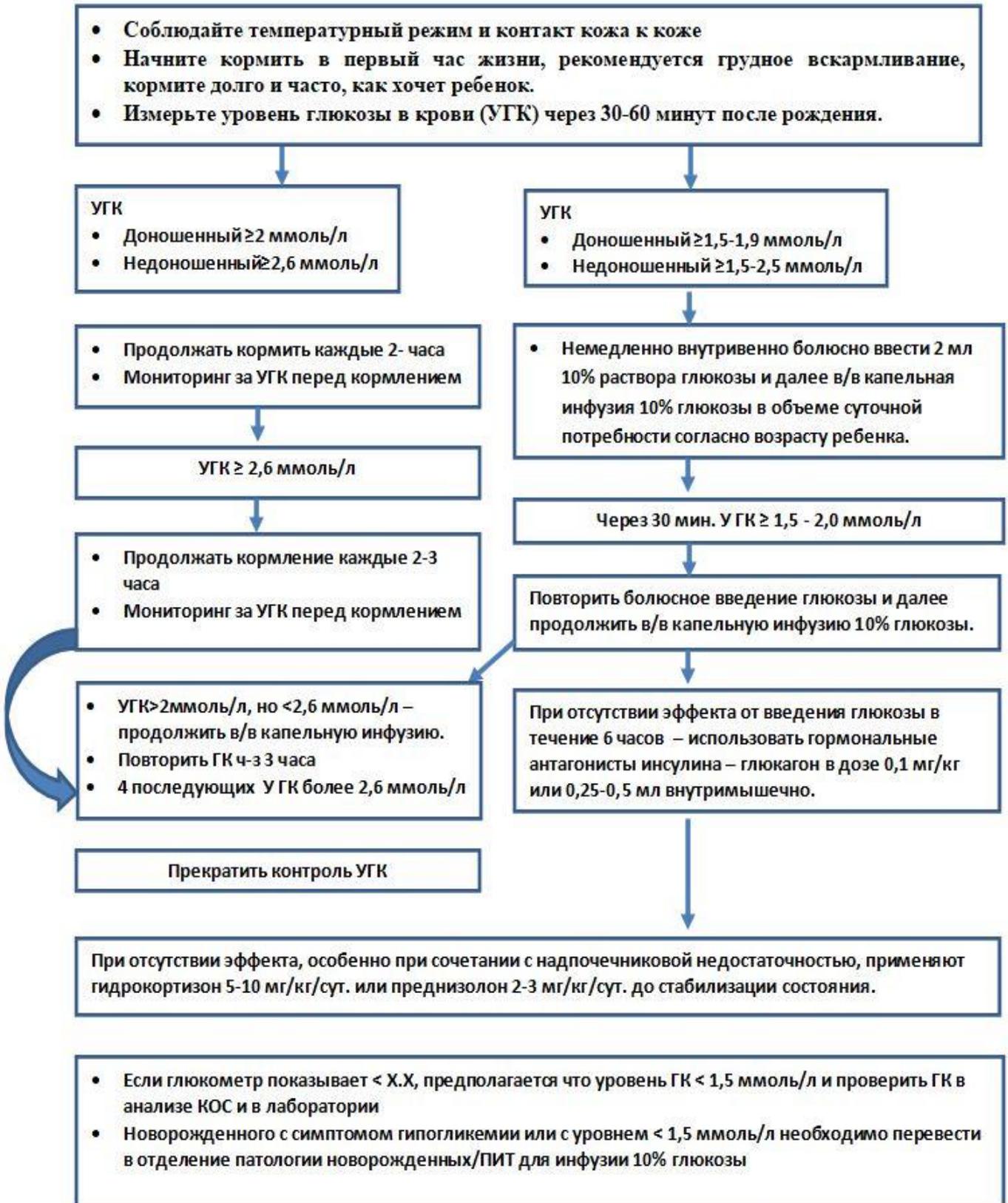
5.3 Медикаментозное лечение:²⁵

Возраст 30 мин: Приложить к груди/покормить; при высоком риске гипогликемии положить гель с глюкозой за щеку; кормление каждые два-три часа

Возраст 2-3 часа: определение уровня глюкозы (еще в родовом зале или операционной) перед следующим кормлением



Алгоритм лечения



- **Перечень основных лекарственных средств** (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Углеводы (сахара) для энтерального и парентерального питания	10% раствор декстрозы	Per os в/в	А

- **Перечень дополнительных лекарственных средств** (менее 100% вероятности применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Гормональные антагонисты инсулина	Глюкагон 0,1 мг/кг или 0,25-0,5 мл	При отсутствии эффекта от введения ГЛЮКОЗЫ в течение 6 часов - внутримышечно	
Кортикостероиды (гормональные антагонисты инсулина)	Гидрокортизон 5-10 мг/кг в сутки (до стабилизации состояния)	При отсутствии эффекта после введения ГЛЮКАГОНА - внутривенно	
Кортикостероиды (гормональные антагонисты инсулина)	Преднизолон 2-3 мг/кг в сутки (до стабилизации состояния)	При отсутствии эффекта после введения ГЛЮКАГОНА - внутривенно	

5.4 Хирургическое вмешательство:

при наличии тяжелого врожденного порока сердца или другой врожденной патологии, требующих хирургического вмешательства.

5.5 Дальнейшее ведение:

NB! У детей с диабетической фетопатией, не имеющих врожденных пороков, к 2-3 месяцам происходит полное обратное развитие признаков фетопатии. Вероятность заболевания сахарным диабетом в дальнейшем невысокая, отмечается склонность детей к ожирению. Существует риск органического повреждения нервной системы в связи с гипогликемией. Минимальная мозговая дисфункция диагностируется в последующем у 1/3-1/4 детей, функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы — у 1/2.

Ведение беременной женщины и новорожденного ребенка.

Всем беременным с нарушением обмена веществ, обусловленным диабетом, показаны роды в стационаре 3 уровня оказания медицинской помощи. Ребенка следует приложить к груди/покормить не позднее, чем через 30 минут после рождения, затем каждые 2-3 часа. Обязательное определение глюкозы в сыворотке крови до кормления через 2 - 3 часа после рождения и до перевода из родильного зала, измерение глюкозы перед каждым кормлением. В том же ритме проводится наблюдение акушеркой или медсестрой при симптомах гипогликемии в течение 24 - 48 часов в отделении. При подозрении на гипогликемию немедленно определяется уровень глюкозы в крови. Немедленные меры принимаются при показателях менее 2,0 мМ (при отсутствии симптоматики) в виде питания (предпочтительно материнским молоком, у детей на искусственном вскармливании – гидролизованной смесью), при показателе менее 1,7 мМ, персистирующей симптоматике или рецидивирующих низких показателях глюкозы (менее 2,0 мМ или 2,5 мМ после перинатального ацидоза) следует дополнительно ввести глюкозу внутривенно. Следует избегать болюсного введения. Если у новорожденных с отсутствующими симптомами два контрольных измерения глюкозы в крови показывают уровень равный/более 2,0 мМ (более 2,5 мМ после перинатального ацидоза), как правило, можно отказаться от последующего контроля. Уровень глюкозы в крови менее 2,5 мМ у детей возраста более 48 часов требует дальнейшей диагностики.

6. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- нормализация уровня глюкозы в крови на 6–7 сутки;
- отсутствие симптомов дыхательных нарушений, сердечной недостаточности, полицитемии, гипербилирубинемии.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Кизатова Сауле Танзиловна – к.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии НАО «Медицинский университет Караганды»;
- 2) Чувакова Тамара Курмангалиевна – д.м.н., профессор НАО «Медицинский университет Астана»
- 3) Джаксалыкова К.К. – заведующая кафедрой неонатологии, д.м.н., профессор НАО «Медицинский университет Астана»
- 4) Карин Б.Т. – ассистент кафедры неонатологии, магистр НАО «Медицинский университет Астана»

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: конфликт отсутствует.

7.3 Рецензенты: Божбанбаева Нишангуль Сейтбековна – заведующая кафедрой неонатологии, д.м.н., профессор НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»

7.4 Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при

наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Adamkin D.H. American Academy of Pediatrics, Committee on fetus and newborn. Clinical report –postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011 127(3):575-9.
- 2) Jensen D.M., Korsholm L., Ovesen P et al. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1046-8.
- 3) Hammouda S.A., Hakeem R. Role of HbA1c in predicting risk for congenital malformations. *Prim Care Diabetes* 2015;9:458-64.
- 4) Vinceti M., Malagoli C., Rothman K.J. et al. Risk of birth defects associated with maternal pregestational diabetes. *Eur J Epidemiol* 2014;29:411-8.
- 5) Gajagowni S., Nair P., Bapat A.C., Vachharajani A.J.. Diabetic Embryopathies. *Neoreviews*. 2022; 1;23(10):e677-e688. doi: 10.1542/neo.23-10-e677.
- 6) Ellis H., Kumar R., Kostyrka B. Neonatal small left colon syndrome in the offspring of diabetic mothers-an analysis of 105 children. *J Pediatr Surg* 2009;44:2343-6.
- 7) Peters S., Andrews C., Sen S. Care of Infants Born to Women with Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2020 Jul 23;20(8):39. doi: 10.1007/s11892-020-01331-x.
- 8) Sarah R., Rebecca M. Reynolds Short- and long-term outcomes of gestational diabetes and its treatment on fetal development *Prenatal Diagnosis*. wileyonlinelibrary.com/journal/pd 2020;40:1085- 1091.
- 9) Maayan-Metzger A., Lubin D., Kuint J. Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers. *Neonatology* 2009;96:80-5.
- 10) Wei Yew T., Chi C., Chan Sh. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Effects of a Smartphone Application-Based Lifestyle Coaching Program on Gestational Weight Gain, Glycemic Control, and Maternal and Neonatal Outcomes in Women With Gestational Diabetes Mellitus: The SMART-GDM Study *Diabetes Care*. 2021;44(2):456-463. doi: 10.2337/dc20-1216.
- 11) Ekblom P., Damm P., Feldt-Rasmussen B. et al. Elevated third-trimester haemoglobin A 1c predicts preterm delivery in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2008;22:297-302.
- 12) Yang J., Cummings E.A., O'Connell C., Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006;108:644-50.
- 13) Rosenstein M.G., Cheng Y.W., Snowden J.M. et al. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:309 e1-7.
- 14) Rackham O., Paize F., Weindling A.M. Cause of death in infants of women with pregestational diabetes mellitus and the relationship with glycemic control. *Postgrad Med* 2009;121:26-32.
- 15) Tennant P.W., Glinianaia S.V., Bilous R.W, et al. Pre-existing diabetes, maternal glycosylated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia* 2014;57:285-94.

- 16) HAPO. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009;58:453-9.
- 17) Hay W.W. Care of the infant of the diabetic mother. *Curr Diab Rep* 2012;12:4-15
- 18) Ye W., Luo C., Huang J. et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022; 25;377:e067946. doi: 10.1136/bmj-2021-067946.
- 19) García-Patterson A., Aulinas A., Maria M.A. et al. Maternal body mass index is a predictor of neonatal hypoglycemia in gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1623-8.
- 20) Desoye G.I., Nolan C.J. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2016 Jun;59(6):1089-94. doi: 10.1007/s00125-016-3931-6.
- 21) Maslovitz S., Shimonovitz S., Lessing J.B. et al. The validity of oral glucose tolerance test after 36 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;129:19-24.
- 22) Kc K., Shakya S., Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 2:14-20. doi: 10.1159/000371628.
- 23) Subiabre M., Luis S. Insulin therapy and its consequences for the mother, foetus, and newborn in gestational diabetes mellitus. *Biochimica et Biophysica Acta* 2018; (9) 2949-2956. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.06.005>
- 24) Aboughalia H., Pathak P., Basavalingu D., Chapman T. Imaging Review of Obstetric Sequelae of Maternal Diabetes Mellitus . *RadioGraphics*. 2021;42(1):302-319 <https://doi.org/10.1148/rg.210164>
25. Paul J., Rozance M.D., Joseph I. W. Hypoglycemia in the Newborn. *Pediatric Clinics of North America*. 2019;66(2),:333-342. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.004>