

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Глава 1. Современные представления о формировании диабетической фетопатии	5
Глава 2. Диагностика макросомии	30
Глава 3. Оценка фенотипических признаков диабетической фетопатии	51
Глава 4. Оценка висцеральных признаков фетопатии	70
Глава 5. Состояние парафетальных структур при диабетической фетопатии	103
Глава 6. Оценка гемодинамики при диабетической фетопатии. ...	110
Глава 7. Оценка зрелости плода.....	133
Глава 8. Алгоритм ультразвуковой диагностики диабетической фетопатии	143
Приложение.....	150

Глава 1

Современные представления о формировании диабетической фетопатии

В настоящее время считается, что диабетическая фетопатия (ДФ) является комплексом анатомических и функциональных нарушений как у плодов, так и у новорожденных при наличии сахарного диабета (СД) у матери. Они связаны с эндокринными и метаболическими нарушениями у беременной и являются следствием нарушения эндокринной и других функций плацентарного комплекса. Риск формирования ДФ имеется при любых формах СД во время беременности, включая гестационный СД (ГСД), СД 2-го типа и СД 1-го типа [1, 2].

В середине 1980-х гг. [3] ДФ у беременных с СД без лечения выявлялась в 98% наблюдений. Частота тяжелой формы составляла 8,4% [4, 5]. По данным Ахметовой Е.С. и соавт., Гафаровой Е.А. [6, 7], частота фетопатии при ГСД составляет от 19,2% [8] до 38,3% новорожденных [9, 7, 10]. У беременных с дебютом ГСД в I триместре ДФ выявляется у 100% [11].

На сегодняшний день нет единой концепции развития ДФ [3]. Считается, что факторами риска развития ДФ являются [12]:

- некомпенсированный СД (тощаковая гипергликемия $>7,5$ ммоль/л, впервые диагностированная до 27 нед гестации [13, 14]);
- избыточная прибавка массы тела за беременность;
- запоздавшая постановка диагноза ГСД и отсроченное начало лечения более чем на 5 нед (после появления гипергликемии);
- избыточный вес до беременности [15, 16];
- гиперандрогения [17, 18, 19].

В такой ситуации ДФ развивается у 32,4% новорожденных. Тяжелая ДФ развивается при:

- систематической гипергликемии более 75 перцентили (П) суточного почасового норматива;
- начале лечения ГСД у беременных высокого риска позже 26 нед;
- концентрации плацентарного лактогена крови, превышающей 75П [1].

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) не является значимым предиктором развития ДФ [8, 16].

Согласно Российскому консенсусу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [20] к ультразвуковым (УЗ) признакам ДФ относятся:

- макросомия плода (масса плода более 90П);
- гепатомегалия, спленомегалия;
- кардиомегалия и кардиомиопатия (КМП);
- двухконтурность головки плода;
- утолщение, вследствие отека, подкожного жирового слоя;
- увеличение шейной складки;
- впервые выявленное или нарастающее многоводие (при установленном диагнозе ГСД при исключении других его причин).

В исследовании Малышкиной А.И. и соавт. [21] УЗ-признаки ДФ наблюдались у 42,1% пациенток, из них: макросомия — у 52,5%, двухконтурность головки плода — у 42,5%, отек и утолщение подкожного жирового слоя — у 42,5%, гепатомегалия — у 25%, спленомегалия — у 5%.

В нашем исследовании частота ДФ у плодов от матерей с СД составила 58,5%. Частота макросомии составила 44,1%, гепатомегалии — 42,4%, спленомегалии — 22,6%, утолщения подкожной клетчатки шеи — 97,0%, живота — 93,7%. Частота многоводия составила 24,2%.

УЗ-критерии и педиатрические критерии ДФ несколько отличаются. Однако при своевременной пренатальной диагностике ДФ имеется их высокая преемственность. По данным Троицкой М.В. и других авторов [22, 23, 24], наиболее типичными признаками ДФ, определяемыми у новорожденных, являются: макросомия, утолщение подкожного жирового слоя в области грудной клетки и живота, общая пастозность, лунообразное лицо, гепатомегалия, короткая шея, распространенный гипертрихоз, спленомегалия, гипертрофическая диабетическая КМП, короткие конечности, гиперемия кожных покровов, одутловатость лица. По их мнению, степень тяжести перинатального поражения центральной нервной системы зависит от типа СД, тяжести, длительности течения и степени его компенсации.

Тяжелые проявления ДФ имеются у 61,2% новорожденных. У детей с ДФ, не имеющих врожденных пороков развития, к 2–3 мес происходит полный регресс ее признаков [25]. В нашем исследовании средняя и тяжелая степень ДФ выявлена у 16% новорожденных.

Неонатологи предлагают оценивать тяжесть ДФ новорожденного по балльной шкале, разработанной И.И. Евсиковой и Н.Г. Кошелевой (1992). При слабо и умеренно выраженной ДФ оценка не превышает 10 баллов, при тяжелой форме — выше 10 баллов [26]. В акушерстве для антенатальной оценки ДФ подобной шкалы нет.

ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ

Пусковым моментом формирования ДФ и эмбриопатии становится гипергликемия матери [27], которая является результатом абсолютной или относительной недостаточности инсулина (СД 1-го типа); сахарного диабета взрослого типа у молодых (MODY-диабет); исходной инсулинорезистентности (СД 2-го типа) или возникшей во время беременности (ГСД).

Сахарный диабет 1-го типа — это полигенное многофакторное заболевание, в основе которого лежит иммуноопосредованная или идиопатическая деструкция β -клеток поджелудочной железы, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности [97]. Сахарный диабет 1-го типа часто называют инсулинозависимый диабет или ювенильный диабет. Он может также возникнуть вследствие оперативных вмешательств на поджелудочной железе. В отличие от сахарного диабета 2-го типа, характеризуется абсолютной (а не относительной) недостаточностью инсулина, вызванной деструкцией β -клеток поджелудочной железы. СД 1-го типа может развиваться в любом возрасте, но наиболее часто заболевают лица молодого возраста (дети, подростки, взрослые люди моложе 30 лет), может быть врожденным. СД 1-го типа составляет 5–10% всех случаев диабета [29]. Точные причины возникновения СД 1-го типа неизвестны.

Сахарный диабет 2-го типа (инсулиннезависимый диабет) — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [97]. Этот метаболический синдром, характеризующийся хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения взаимодействия инсулина с клетками тканей. По данным Всемирной организации здравоохранения (1999), СД 2-го типа — это метаболическое заболевание, развивающееся вследствие нарушения секреции инсулина или сниженной чувствительности тканей к действию инсулина (инсулинорезистентности) [30]. СД 2-го типа до момента возникновения гипергликемии манифестирует проявлениями инсулинорезистентности. β -клетки поджелудочной железы обеспечивают поддержание физиологического уровня глюкозы, увеличивая секрецию инсулина, что вызывает развитие относительной гиперинсулинемии. Последующее истощение β -клеток ведет к снижению концентрации инсулина, недостаточной для преодоления резистентности, уровень глюкозы в плазме крови повышается — развивается гипергликемия. В 2016 г. Stanley S. Schwartz и соавт. дополнили патогенез еще тремя звеньями развития гипергликемии: системное воспаление, патологическое изменение микрофлоры кишечника и нарушение выработки амилина. Этот гормон наряду с инсулином вырабатывается β -клетками поджелудочной железы человека в ответ на поступление углеводов в организм. Инсулин контролирует количество глюкозы, поступающее в мышцы и ткани организма из крови. При не-

хватке инсулина слишком много глюкозы остается в крови. Амилин, наряду с инсулином, управляет уровнем глюкозы в крови. Он предохраняет организм от поступления в кровь чрезмерного количества глюкозы путем регуляции количества и скорости поступления глюкозы в кровь после еды. Он уменьшает аппетит, создавая чувство насыщения. Амилин тормозит выработку глюкагона во время еды и сглаживает пиковое повышение содержания глюкозы в крови после еды.

Распространенность СД 2-го типа достигает 85–90% всех случаев СД у взрослого населения, наиболее часто манифестирует среди лиц старше 40 лет и, как правило, сопровождается ожирением.

Сахарный диабет взрослого типа у молодых (диабет типа Mason), более известный как **MODY-диабет** (от англ. maturity onset diabetes of the young), — термин, описывающий несколько схожих по протеканию форм диабета с аутосомно-доминантным типом наследования, связанных с генетическими дефектами функции β -клеток поджелудочной железы. Точная цифра распространенности MODY-диабета неизвестна, но ориентировочно это до 2–5% всех пациентов с СД [31].

С углублением знаний определение MODY-диабета сузилось, и в новой этиологически-обоснованной классификации MODY относят к типам диабета «связанным с генетическим дефектом функционирования β -клеток», с разбивкой на подтипы в соответствии с конкретным пораженным геном (MODY1–MODY14) [28]. Наиболее частые подтипы: MODY2 и MODY3.

MODY2 — следствие гетерозиготной мутации гена, кодирующего глюкокиназу. **Глюкокиназа** — это IV изотип фермента гексокиназы, в основном присутствующий в гепатоцитах, а также в клетках поджелудочной железы. Катализирует фосфорилирование шестиатомных сахаров (гексоз), в частности D-глюкозы, D-маннозы, D-фруктозы, D-глюкозамина, сорбитола и образование гексозо-6-фосфата. Таким образом, глюкокиназа призвана быстро перевести лишнюю глюкозу крови, возникшую после приема пищи, в гликоген. Инсулин индуцирует синтез глюкокиназы в гепатоцитах.

MODY3. Возникновение данного сахарного диабета связано с нарушениями в гене HNF1 α , кодирующем **гепатоцитарный ядерный фактор-1 α** . Этот регуляторный белок встречается только в гепатоцитах и контролирует транскрипцию генов α - и β -цепей фибриногена и α 1-антитрипсина (фибриноген, альбумин, α 1-антитрипсин, α -фетопроtein и белок оболочки вируса гепатита).

Гестационный сахарный диабет — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной на фоне беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД, и может полностью исчезнуть или значительно ослабнуть после родов [30]. Патогенез ГСД схож с патогенезом СД 2-го типа. Распространенность ГСД в мире колеблется от 4 до 25% [50].

Как сказано выше, в основе развития СД 2-го типа и ГСД лежит инсулинорезистентность. **Инсулинорезистентность** представляет собой нарушение метаболического ответа на эндогенный или экзогенный инсулин. Данное понятие применимо ко всем физиологическим эффектам инсулина: его влиянию на белковый, жировой обмен, состояние эндотелия сосудов. Клинический синдром инсулинорезистентности (синдром X) — это сочетание резистентности к инсулин-зависимому захвату глюкозы, ожирения, дислипидемии, нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета 2-го типа.

На молекулярном уровне инсулинорезистентность представляет собой сбой инсулиновой сигнализации, приводящий к неадекватной транслокации в плазматической мембране транспортера глюкозы (GLUT) 4 типа — основного транспортера, который отвечает за доставку глюкозы в клетку для использования в качестве энергии (рис. 1.1). Скорость инсулиностимулированного поглощения глюкозы при ГСД снижается на 54% по сравнению с нормальной беременностью [32], тогда как количество рецепторов инсулина обычно не меняется. Нарушение фосфорилирования субстрата рецептора инсулина 1 типа снижает сигнализацию инсулина [33]. Многие из этих молекулярных изменений сохраняются и после беременности [34].

Прогрессирование инсулинорезистентности ведет вначале к дисфункции, а затем к истощению β -клеток поджелудочной железы. К формам β -клеточной дисфункции относятся: изменение I фазы секреции инсулина, длительная повышенная секреция инсулина во II фазе, снижение инсулиногенного индекса и повышение синтеза глюкозы в печени. Эти факторы изменяют кинетику дефектной секреции инсулина. Измененная его секреция обычно сохраняется после родов [35]. Кроме этого, существует клеточное сопротивление способности инсулина стимулировать утилизацию глюкозы и подавлять производство как глюкозы, так и жирных кислот. Это связано с нарушением функции тирозинкиназ, к которым относятся инсулиновые рецепторы.

Как описано выше, одним из факторов риска развития ДФ является ожирение. Важнейшими регуляторами нейрогормонального метаболического контроля являются адипокины — клеточные сигнальные белки, секретируемые преимущественно жировой тканью. К ним относятся лептин и адипонектин. Лептин — это гормон насыщения, вырабатываемый преимущественно адипоцитами в ответ на адекватные запасы глюкозы. Он главным образом действует на нейроны в дугообразном ядре гипоталамуса, чтобы уменьшить аппетит и увеличить расход энергии. Люди с ожирением имеют метаболическую устойчивость к лептину, а концентрация лептина в плазме крови обычно пропорциональна степени ожирения [37]. Лептинорезистентность может возникать либо как дефект транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, либо через внутриклеточные механизмы, сходные с инсулинорезистентностью [38]. Как и инсулинорезистентность, резистентность к лептину возникает при нормальной беременности, предположительно для того, что-

бы увеличить запасы жира сверх того, что обычно требуется в небеременном состоянии. Резистентность к лептину еще больше повышается при СД 2-го типа и ГСД, что приводит к гиперлептинемии [39].

Подобно лептину, адипонектин — гормон, секретируемый адипоцитами. Однако концентрация адипонектина в плазме обратно пропорциональна массе жировой ткани, и при ожирении концентрация адипонектина низкая.

При СД 2-го типа и ГСД в дополнение к этому происходит снижение уровня адипонектина [40]. В отличие от лептина, существует более сильная ассоциация адипонектина с инсулинорезистентностью [41]. Адипонектин играет важную роль в патогенезе ГСД (и ДФ), независимо от ожирения, усиливая сигнализацию инсулина и окисление жирных кислот, а также ингибирует глюконеогенез [42]. Он делает это путем активации аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы в чувствительных к инсулину клетках, что облегчает действие субстрат-рецептора инсулина 1-го типа (IRS-1) (см. рис. 1.1), а также путем активации транскрипционного фактора пероксисомного пролифератора — активированного рецептора альфа в печени. Кроме того, адипонектин стимулирует секрецию инсулина, повышая активность генов инсулина и экзоцитоз его гранул из β -клеток [43].

Stanley S. Schwartz и соавт. (2016) указывают, что системное воспаление является одним из факторов инсулинорезистентности. Провоспалительные цитокины [интерлейкин (ИЛ)-1 α , ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа] активируют протеинкиназу C, которая блокирует IRS-1, снижая активность GLUT4 и, соответственно, чувствительность клетки к инсулину [44].

Связывание инсулина с рецептором инсулина активирует IRS-1. Адипонектин способствует активации IRS-1 через аденозинмонофосфат-активированную протеинкиназу, в то время как провоспалительные цитокины ($\uparrow$ ИЛ-1 α , ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа) активируют протеинкиназу C через I κ B-киназу, которая подавляет IRS-1. IRS-1 активирует фосфатидилинозитол-3-киназу, которая фосфорилирует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат до фосфатидилинозитола-3, 4, 5-фосфат. Фосфатидилинозитол-3, 4, 5-фосфат активирует протеинкиназу B (класс Akt2), которая способствует транслокации GLUT4 из цитоплазмы на клеточную мембрану и перемещению глюкозы в клетку.

Согласно Российскому консенсусу по ГСД [20], беременность — состояние физиологической инсулинорезистентности у матери за счет контринсулярных плацентарных гормонов [20, 3] и является фактором риска нарушений углеводного обмена. При некомпенсированном состоянии углеводного обмена женщина беременеет с высокими цифрами гликемии, что обуславливает формирование гамето-, эмбрио- и фетопатии. Гипергликемия, гиперкетонемия, накопление в клетках сорбитола, дефицит миоинозитола, цинка, нарушения метаболизма простагландинов, окислительный стресс у беременных с декомпенсированным СД могут стать тератогенными факторами [46, 47]. Прямой вклад глюкозы в клеточную недостаточность описывается как глю-

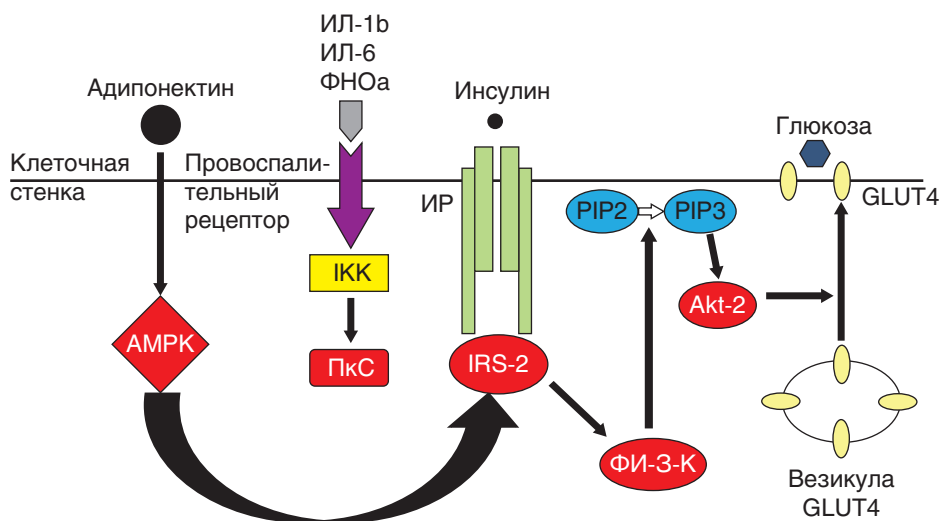


Рис. 1.1. Упрощенная схема рецепции инсулина. Заимствована у Jasmine F. Plows, Joanna L. Stanley, Philip N. Baker и соавт. ИР — инсулиновый рецептор; ПкС — Протеинкиназа С (Це); ФИ-3-К — фосфатидилинозитол-3-киназа. (Адаптировано из International Journal of Molecular. Sciences 2018, 19, 3342; doi: 10.3390/ijms19113342)

котоксичность [36, 45], косвенно оцениваемая уровнем гликированного гемоглобина.

Патогенетической основой развития ДФ при любом типе СД является гипергликемия матери, которая формирует гипергликемию у ее плода.

До 20 нед плод не имеет сформированной поджелудочной железы, собственного инсулина и не может адекватно утилизировать глюкозу. Однако с ранних сроков беременности у плода имеется сорбитоловый путь утилизации глюкозы. В осуществлении этого пути участвует **GLUT2** — белок-переносчик глюкозы, который не регулируется инсулином. Он осуществляет перенос глюкозы через клеточную мембрану посредством облегченной диффузии. Это основной переносчик глюкозы между печенью и кровью, также он принимает участие в почечной реабсорбции глюкозы. Он также способен переносить фруктозу [48]. GLUT2, в отличие от GLUT4, не регулируется инсулином. GLUT2 имеет высокую глюкозную емкость, но низкую аффинность (сродство) к ней, являясь очень эффективным переносчиком глюкозы [49, 50]. В β -клетках поджелудочной железы GLUT2 необходим для того, чтобы они могли точно измерить уровень глюкозы в сыворотке крови. У беременных женщин, страдающих диабетом при отсутствии контроля гликемии, нарушения развития нервной и сердечно-сосудистой системы у эмбрионов зависят от гиперфункции GLUT2 [51].

Гипергликемия матери также может вызывать гиперактивность переносчика глюкозы третьего типа (GLUT3) у плода. **GLUT3** — трансмембранный белок-переносчик глюкозы с высокой аффинностью (сродством) по отноше-

нию к глюкозе, что позволяет ему осуществлять транспорт при низких концентрациях глюкозы. В основном экспрессируется в нейронах (где, как полагают, он является главной изоформой глюкозного транспортера) и в плаценте.

Гипергликемия плода до 20 нед беременности увеличивает активность тирозинкиназ и снижает активность протеинкиназ А, В и С. Протеинкиназа В (в частности akt-2), является важнейшей сигнальной молекулой в рецепции инсулина, она требуется для транспорта глюкозы. А протеинкиназа В (akt-3) регулирует формирование и работу центральной нервной системы. Тирозинкиназа — фермент подкласса протеинкиназ (фосфотрансферазы). Она одно из важнейших звеньев в системе передачи сигналов в клетке. К семейству тирозинкиназ относятся рецепторы инсулина, рецепторы факторов роста, включая тромбоцитарный фактор роста и фактор роста эпидермиса. При активации рецепторы с тирозинкиназной активностью могут фосфорилировать сами себя. Такое аутофосфорилирование, обычно сопряженное с формированием димеров рецептора, повышает активность фермента по типу положительной обратной связи [52].

Увеличение активности тирозинкиназ (в т.ч. рецептора инсулина) может сопровождаться увеличением антител к рецепторам инсулина. Патологическое повышение аутоантител к рецепторам инсулина в 1,5 раза в крови беременной с ГСД повышает риск развития ДФ, [53, 54], а гипопродукция антиинсулиновых антител — гипотрофии плода, в том числе за счет блокады akt-2. Неблагоприятный прогноз для плода и новорожденного возникает при увеличении уровня антител к инсулину и его рецепторам у матерей с СД выше 50 у.е. [55, 56].

Активированная тирозинкиназа фосфорилирует различные белки-мишени, что приводит к изменениям мембранного транспорта, транскрипции генов и других клеточных процессов, в частности активируется рецепция к инсулину и инсулиноподобным факторам роста. Этот механизм способствует нарушению формирования костно-мышечной системы, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы. При некомпенсированном СД у матери до 10-й недели беременности формируется диабетическая эмбриопатия, проявляющаяся комплексом врожденных пороков развития [57, 22], которые встречаются до 5 раз чаще, чем в популяции. Наиболее часто встречающиеся врожденные пороки развития плода при СД у матери — это пороки центральной нервной системы (14%), желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы (24%), костно-мышечной (37%), и мочеполовой системы. Риск агенезии/дисгенезии почек плода в 3,1 раза выше среди матерей с СД [58], анэнцефалия — в 9 раз, пороков сердца — в 5 раз чаще [7, 23, 59, 60, 61]. Среди врожденных пороков сердца преобладают дефекты перегородок [22, 24], транспозиция магистральных сосудов, атрезия митрального и легочного клапанов, двойной выход главных сосудов из правого желудочка, тетрада Фалло [46]. Одним из наиболее тяжелых врожденных пороков развития при СД является каудальная регрессия — отсутствие или гипоплазия

крестца и копчика, поясничных позвонков и бедренных костей [7, 22, 24, 46], которая для него наиболее специфичная эмбриопатия. В литературе встречается несколько терминов, обозначающих данное патологическое состояние: сакральная или люмбосакральная агенезия, синдром каудальной дисплазии, каудальная дисгенезия. Клиническая картина заболевания сопровождается гипоплазией нижней половины туловища и конечностей [96]. Крайне тяжелая форма каудальной регрессии называется сиреномелией, или **синдромом русалки**. Сращение нижних конечностей может быть костным или в пределах мягких тканей. Частота встречаемости этого летального порока — 1 на 60 тыс. новорожденных или от 0,1 до 0,25 на 10 000 беременностей и в 200–250 раз выше у беременных с СД 1-го типа. 50% пациентов с синдромом каудальной регрессии родились от матерей, больных СД.

Причинами развития каудальной регрессии при СД являются следующие.

1. Плохая компенсация диабета до зачатия.
2. Длительность диабета более 10 лет.
3. Диабетическая микроангиопатия.
4. Повреждающее действие на эмбрион кетоновых тел, которые приводят к формированию дефекта дистального конца нервной трубки.

Если патологическое воздействие на эмбрион происходит на стадии формирования 2–3 сомитов, то процесс становится необратимым. Точкой приложения повреждающего фактора является пентозофосфатный цикл с нарушением синтеза пиримидина [98, 99, 100]. В своем исследовании мы не встретили ни одного случая каудальной регрессии.

Факторами риска врожденных пороков развития при СД 1-го типа являются следующие [1, 2].

1. Высокий уровень HbA1c перед зачатием и в течение I триместра беременности.
2. Хроническая тканевая гипоксия.
3. Оксидативный стресс, который ингибирует экспрессию регуляторных генов (гена Pax3), контролирующих этапы раннего формирования эмбриона.
4. Интенсификация процессов апоптоза и ненормальной клеточной пролиферации и дифференциации.
5. Микро-макрососудистые нарушения.
6. Нарушения липидного обмена.
7. Дефицит фолиевой кислоты.

Итак, до 20 нед беременности при отсутствии собственного инсулина плод активирует сорбитоловый путь утилизации глюкозы. Он обеспечивается активацией GLUT2 и в нервной ткани эмбриона — GLUT3. Кроме того, увеличивается активность тирозинкиназ (рецепторы инсулина и др.) и снижается активность протеинкиназ A, B [снижение рецепции инсулина (akt-2) и нарушение формирования центральной нервной системы (akt-3) и протеинкиназы C (снятие блока субстрата инсулинового рецептора 1 типа)]. Это приво-

дит к нарушению транскрипции генов, формированию врожденных пороков развития и неразвивающейся беременности. Кроме того, гипергликемия матери на фоне гипергликемии и гиперлептинемии обуславливает формирование первичной плацентарной недостаточности (фето-плацентарной недостаточности), ведущей, в свою очередь, либо к неразвивающейся беременности, либо к синдрому задержки развития плода, либо к ДФ (рис. 1.2).

С 20-й недели (рис. 1.3) внутриутробного развития поджелудочная железа плода начинает синтезировать инсулин и в ответ на гипергликемию. GLUT2, отвечающий за чувствительность β -клеток к гликемии, способствует развитию реактивной гипертрофии и гиперплазии β -клеток фетальной поджелудочной железы. Этот процесс сопровождается гиперинсулинемией плода, что после родов клинически проявляется одним из самых грозных осложнений — ранней неонатальной гипогликемией. Гликемия матери во время родов $>6,9$ ммоль/л часто осложняется снижением уровня глюкозы крови новорожденного, развивающимся уже через 30 мин после перевязки пуповины, персистирует в течение 48 ч или развивается через 24 ч после рождения. Частота гипогликемии колеблется от 21 до 60%, при этом клинические симптомы ее присутствуют лишь у 25–33% [62, 63, 22, 23, 64]. Основными транспортерами глюкозы в β -клетки на самом деле являются GLUT1 и GLUT3. При наличии фетальной гипергликемии у плода снижается активность GLUT1 и увеличивается активность GLUT3. Активированный GLUT3 плаценты увеличивает трансплацентарную диффузию глюкозы даже при нормальной материнской гликемии, усиливая гипергликемию плода. Длительная гипергликемия плода в конечном итоге может приводить к инсулинорезистентности плода.

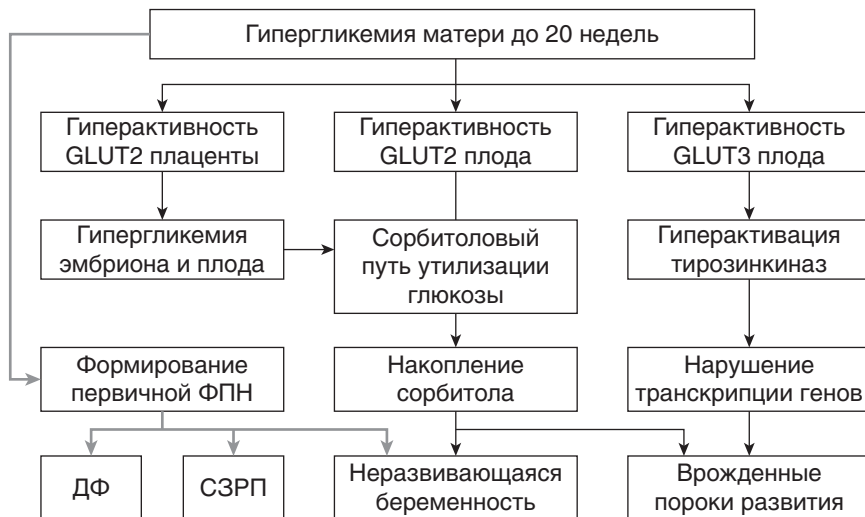


Рис. 1.2. Патогенез диабетической эмбриопатии. ФПН — фетоплацентарная недостаточность; ДФ — диабетическая фетопатия; СЗРП — синдром задержки роста плода

GLUT1 — однонаправленный белок-переносчик, способствует облегченному переносу глюкозы через плазматическую мембрану клеток млекопитающих [65]. Широко распространен в фетальных тканях. GLUT1 отвечает за усвоение базальной глюкозы, необходимое для обеспечения процесса дыхания всех клеток. Уровень GLUT1 в клеточной мембране повышается при снижении уровня глюкозы и уменьшается при его повышении. У взрослых максимальная экспрессия наблюдается в клетках эндотелия барьерных тканей, таких как гематоэнцефалический барьер. Это является одним из патогенетических звеньев формирования преэклампсии и диабетической полинейропатии у матери. В мозге есть два типа белка GLUT1: 45k и 55k. GLUT1 45k встречается в клетках астроглии, а GLUT1 55k в капиллярах мозга и отвечает за транспорт глюкозы из крови через гематоэнцефалический барьер. Недостаток последнего приводит к снижению уровня глюкозы в спинномозговой жидкости (менее чем 60 мг/дл), что может приводить к судорогам. А при длительной гипергликемии плода низкий уровень активности GLUT1 может быть причиной постнатальных судорог новорожденного. GLUT1 также является важным рецептором, участвующим в усвоении витамина С, особенно у млекопитающих, которые его не производят [66].

Еще одним из эффектов гиперинсулинемии плода является нарушение липогенеза и фосфорилирования липидов. Этот эффект реализуется за счет активации GLUT4.

GLUT4 — инсулинозависимый белок-переносчик глюкозы, осуществляет перенос глюкозы посредством облегченной диффузии через клеточную мембрану под контролем инсулина. Содержится в отсутствие инсулина почти полностью в цитоплазме [67]. При связывании инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1-го или 2-го типов с инсулиновым рецептором, активированный субстрат-рецептор инсулина 1-го типа посредством инозитольного пути активирует протеинкиназу В (akt-2). Она ускоряет транслокацию GLUT4 из цитоплазмы на клеточную мембрану. GLUT4 локализован в следующих органах: жировая ткань, скелетные мышцы, сердечная мышца (миокард). На поверхности клетки GLUT4 позволяет глюкозе, посредством облегченной диффузии по градиенту концентрации, проникать в мышечные и жировые клетки. После того, как глюкоза окажется внутри клетки, она быстро фосфорилируется глюкокиназами в печени или гексокиназами в других тканях, с образованием глюкозо-6-фосфата, который затем участвует либо в процессе гликолиза, либо полимеризуется в гликоген. Глюкозо-6-фосфат не может диффундировать обратно из клеток, что также служит для поддержания градиента концентрации по отношению к глюкозе, чтобы она смогла диффундировать вовнутрь клетки посредством пассивного транспорта [68]. При MODY2 диабете, если плод наследовал дефект гена глюкокиназы, не происходит отложения гликогена в тканях и у плода не развивается макросомия, при этом могут быть другие признаки ДФ.

Длительная гипергликемия плода способствует увеличению массы жировой ткани, гиперлептинемии, а затем формированию лептинорезистентности и инсулинорезистентности плода. Лептинорезистентность способствует нарушению функции синцитиальных клеток легких с нарушением формирования и функции сурфактанта. После рождения клинически это проявляется дыхательными нарушениями новорожденного. СД увеличивает риск рождения ребенка в асфиксии и с дыхательными расстройствами [10]. Клиническими проявлениями этого являются снижение оксигенации и повышение концентрации пуповинного лактата, несмотря на нормальную материнскую гликемию [69]. Синдром дыхательных расстройств наблюдается у $12,3 \pm 3,8\%$ [70, 71, 10].

При хронической гипергликемии у матери происходит неферментативное гликозилирование белков и липидов всех тканей, включая плаценту. Нарушение функции синцитиальных клеток плаценты ведет к нарушению ее гормональной функции. Происходит увеличение синтеза инсулиноподобных факторов роста как 1, так и 2 типов, плацентарного лактогена, соматотропина и кортикотропина. При нормальной беременности транспорт глюкозы происходит через GLUT1, путем опосредованным носителем натрийнезависимой диффузии [72]. При гипергликемии происходит снижение активности глюкозного транспортера плаценты GLUT1. Однако плацента имеет рецептор инсулина, и инсулиновая сигнализация может влиять на плацентарный метаболизм глюкозы [73]. Инсулиноподобные факторы роста, активируя инсулиновый рецептор, активируют GLUT4, способствуя транслокации глюкозы в синцитиальные клетки плаценты и в кровь плода, вызывая гипергликемию плода. Активируя анаболические процессы в плаценте, они способствуют формированию диффузного утолщения плаценты и усугубляют нарушения ее гормональной функции. Гиперсекреция факторов роста и плацентарного лактогена в конечном итоге ведет к макросомии плода.

Гормоны плаценты и цитокины (фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-6 и ИЛ-1) оказывают широкий спектр метаболических эффектов и способствуют развитию инсулинорезистентности во время беременности. Способность плаценты к поглощению глюкозы значительно зависит от материнской гипергликемии, и это непосредственно способствует увеличению роста плода и макросомии. Большинство изменений активности генов плаценты при диабете происходит в липидных путях (67%), по сравнению с глюкозными путями (9%) [74].

Плацента также выделяет лептин во время беременности. На самом деле плацента отвечает за большую часть лептина плазмы во время беременности [75]. Плацентарная продукция лептина повышена при диабете, вероятно, в результате плацентарной инсулино- и лептинорезистентности, и это еще больше способствует гиперлептинемии. Считается также, что это способствует транспортировке аминокислот через плаценту, способствуя развитию диффузного утолщения плаценты и плодовой макросомии [76].