

**ДЕТИ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Коллектив авторов:

Солодкова Ирина Владимировна, к.м.н., педиатр-неонатолог, доцент кафедры госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет

Мельникова Лариса Николаевна, к.м.н., педиатр-неонатолог, доцент кафедры госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет

Паршина Наталья Васильевна, к.м.н., эндокринолог, доцент кафедры поликлинической педиатрии. ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет

Петренко Юрий Валентинович, к.м.н. ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет

Федосеева Татьяна Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных «СЗФМИЦ» им.В.А.Алмазова

Будыкина Татьяна Сергеевна, д.м.н., руководитель клинической лаборатории ГБУЗ МО Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

Аксенов Анатолий Николаевич, к.м.н., неонатолог, руководитель отдела новорожденных ГБУЗ МО Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

Троицкая Марина Владимировна, к.м.н., неонатолог, старший научный сотрудник отдела новорожденных ГБУЗ МО Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

Бурумкулова Фатима Фархадовна, д.м.н., эндокринолог, старший научный сотрудник терапевтической группы ГБУЗ МО Московский областной НИИ акушерства и гинекологии

Петрухин Василий Алексеевич, д.м.н., акушер-гинеколог, руководитель акушерского физиологического отделения ГБУЗ МО Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, руководитель Областного центра «Сахарный диабет и беременность»

Содержание

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	Стр. 4
ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЧАСТОТА	Стр. 4
ВВЕДЕНИЕ	Стр. 7
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	Стр. 8
КЛИНИКА	Стр. 9
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ	Стр. 13
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ, ПРОФИЛАКТИКА, ПРОГНОЗ	Стр.16
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ	Стр. 19
ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА	Стр.19
ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ	Стр.20
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	Стр.21

Список сокращений

ВВЛ – вспомогательная вентиляция легких

ДФ – диабетическая фетопатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

КОС – кислотно-основное состояние

МКБ – международная классификация болезней

Mg – магний

Ht - гематокрит

Ca – кальций

ПЛ – плацентарный лактоген

ПЦ – перинатальный центр

РДСН – респираторный дистресс новорожденных

СД – сахарный диабет

СДР – синдром дыхательных расстройств

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиограмма

Эхо-КГ – ультразвуковое исследование сердца

Синонимы и ключевые слова: диабетическая эмбриопатия, диабетическая эмбриофетопатия, диабетическая фетопатия, макросомия, гиперинсулинизм, гипогликемия, гипокальциемия, гипوماгнемия, нарушенная толерантность к глюкозе, респираторный дистресс синдром.

Определение, частота

В зависимости от сроков возникновения патологии различают следующие формы:

Диабетическая эмбриофетопатия – клинико-лабораторный комплекс, развивающийся у детей от матерей, страдающим сахарным диабетом (СД), и включающий характерный

симптомокомплекс внешнего вида и пороки развития. (поражение до 12 недели внутриутробной жизни);

Диабетическая фетопатия - общее название болезней плода от матерей, страдающих СД, возникающих после 12 недели внутриутробной жизни и до начала родов.

Среди всех эндокринных заболеваний СД оказывает наиболее неблагоприятное воздействие на течение беременности, приводя к ее осложнениям, отрицательно воздействует на развитие внутриутробного плода и адаптационные возможности новорожденного. Показатели перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных в этой группе остаются высокими, а ранняя неонатальная смертность в 3-4 раза превышает соответствующий показатель в общей популяции.

Согласно сообщениям Национального исследовательского института матери и ребенка США, СД осложняет около 4 % беременностей, закончившихся рождением живых детей. Из них 80% - женщины с ГСД, 8% - с СД 2 типа и 4% это больные с СД 1 типа. Ежегодно у матерей с СД рождается приблизительно 50,000 – 150.000 детей. У женщин азиатского, индийского и среднеазиатского происхождения СД встречается чаще.

СД 1 типа у матери оказывает наиболее неблагоприятное влияние на внутриутробное состояние плода и адаптационные возможности новорожденного. Так, частота внутриутробного страдания плода (92,2%) при СД 1 типа у матери выявляется в 1,5 раза чаще, чем при СД 2 типа (69,6%) и почти в 2 раза чаще, чем при ГСД (54,6%).

У 75-85% женщин, страдающих СД, беременность протекает с осложнениями. При наличии у матери СД I типа диабетическую эмбриофетопатию имеют до 75% новорожденных. При ГСД диабетическая фетопатия встречается только у 25 % новорожденных. Частота развития диабетической фетопатии у мальчиков и девочек примерно одинаковая. Частота изолированных пороков составляет 6-8%, что в 2-3 раза выше, чем у матерей без СД.

КОД ПО МКБ-10

Соответствует диагнозу: P70-P74 ПРЕХОДЯЩИЕ ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, СПЕЦИФИЧНЫЕ ДЛЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Включены: переходящие эндокринные и метаболические нарушения, как ответ на эндокринные и метаболические нарушения у матери или на приспособление к внеутробному существованию

(P70)	Преходящие нарушения углеводного обмена, специфичные для плода и новорожденного	
-------	---	--

P70.0	Синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом	
P70.1	Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом Сахарный диабет (развившийся до беременности) у матери, поражающий плод или новорожденного (с гипогликемией)	
P70.2	Сахарный диабет новорожденных	
P70.3	Ятрогенная неонатальная гипогликемия	
P70.4	Другие неонатальные гипогликемии Преходящая неонатальная гипогликемия	
P70.8	Другие преходящие нарушения углеводного обмена у плода и новорожденного	
P70.9	Преходящее нарушение углеводного обмена у плода и новорожденного неуточненное	

ВВЕДЕНИЕ

СД во время беременности длительное время ассоциировался с высокой материнской, перинатальной заболеваемостью и смертностью. Нарушения углеводного обмена, встречающиеся во время беременности и вызывающие патологические изменения у плода и новорожденного, делятся на две группы основные группы: предгестационный сахарный диабет (СД 1 типа, СД 2 типа и другие типы СД, выявленные до беременности) и ГСД.

До открытия инсулина в 1921 г., женщины, болевшие СД, редко достигали репродуктивного возраста и сама беременность у них была редким явлением, часто погибали во время беременности. Высокая перинатальная смертность (более 65%) способствовала развитию специализированной материнской и неонатальной помощи при данной патологии. Несмотря на широкое внедрение новых высокоочищенных видов инсулинов, методов самоконтроля и мониторингового контроля за состоянием углеводного обмена, использования человеческих инсулинов, полученных генноинженерной технологией и организации акушерских отделений, специализированных по сахарному диабету, перинатальная смертность при беременностях, осложненных СД, остается высокой и составляет от 3 до 15%. Рост заболеваемости СД и наметившаяся в последнее десятилетие тенденция к его «омоложению», сделали особенно актуальной проблему ведения беременности у больных СД женщин и выхаживания их новорожденных детей. Для таких матерей очень важен факт наблюдения во время беременности в специализированном учреждении, тщательный контроль уровня гликемии и постоянные консультации эндокринолога. Если оптимальная помощь оказывается согласно протоколам – перинатальная заболеваемость в норме (включая наличие врожденных пороков). Она практически такая же, как и при нормально протекавшей беременности. Адекватная терапия как предгестационного СД, так и ГСД - ключевой фактор, определяющий исход для ребенка.

Классификация нарушений углеводного обмена у матерей (виды форм сахарного диабета):

1. Классификация П. Уайт

а. Класс А1. Инсулинонезависимый диабет беременных.

б. Класс А2. Инсулинозависимый диабет беременных.

в. Класс В. Начало сахарного диабета в возрасте старше 20 лет или продолжительность заболевания до 10 лет.

г. Класс С. Начало сахарного диабета в возрасте 10—20 лет или продолжительность заболевания 10—20 лет.

д. Класс D. Начало сахарного диабета в возрасте до 10 лет или продолжительность заболевания более 20 лет.

е. Класс F. Сахарный диабет с диабетической нефропатией.

ж. Класс R. Сахарный диабет с пролиферативной диабетической ретинопатией или кровоизлиянием в стекловидное тело.

з. Класс H. Сахарный диабет с ИБС.

и. Класс Т. Сахарный диабет, состояние после трансплантации почки.

2. Классификация Американской диабетической ассоциации

а. Тип 1. Инсулинозависимый сахарный диабет (вне беременности).

б. Тип 2. Инсулинонезависимый сахарный диабет (вне беременности).

в. Тип 3. Диабет беременных.

г. Тип 4. Нарушение толерантности к глюкозе.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Для того, чтобы оценить последствия течения беременности на фоне диабета, необходимо понимать физиологию регуляции глюкозы во время беременности у мамы и плода. Повышенные уровни эстрогена и прогестерона влияют на гомеостаз глюкозы как гормоны обратной регуляции у матери в ранних сроках беременности. Результатом становится гиперплазия бета-клеток в поджелудочной железе, что приводит к увеличению выброса инсулина.

Повышенный уровень инсулина стимулирует депонирование гликогена и снижение печеночной продукции глюкозы.

У беременных, больных СД, на ранних сроках беременности отмечается сниженная потребность в инсулине. К тому же, снижается уровень аминокислот, повышается уровень триглицеридов и кетонов с накоплением жирных кислот. В результате – повышение катаболизма белка и ускорение ренального глюконеогенеза.

Однако при беременности не только резко изменяется продукция гормонов, имеющих в организме до беременности и влияющих на обмен глюкозы и липидов (эстрогенов, прогестерона, пролактина, глюкокортикоидов и т.д.), но и появляются новые гормоны – плацентарный лактоген (ПЛ), хорионический гонадотропин. ПЛ – появляется в крови с 34-36 дней после оплодотворения, далее его выработка постепенно увеличивается, особенно в последние недели беременности. Он способствует липолизу у матери. Сопутствующий выход глицерола и жирных кислот уменьшает потребность беременной в глюкозе и аминокислотах, но сохраняет эти субстраты для плода.

Увеличение количества контр-инсулярных факторов по мере прогрессирования беременности ведет к увеличению потребности в инсулине на 30%. У матерей, до этого имеющих пограничные уровни глюкозы, с тучностью или истинным сахарным диабетом, потребность в инсулине увеличивается для того, чтобы поддержать гомеостаз глюкозы. Все это приводит к нестабильному уровню глюкозы в крови (смена гипо - гипергликемических состояний при недостаточном контроле).

Развивающийся плод постоянно получает от матери питательные вещества, прежде всего глюкозу, как основной источник энергии. Инсулин через плаценту не проникает. Содержание глюкозы в организме плода на 10-20% ниже, чем у матери, что способствует увеличению её переноса от матери к плоду посредством облегченной диффузии.

Процесс поступления аминокислот в систему кровообращения плода энергозависим. Активный перенос аминокислот через плаценту, в частности аланина, приводит к тому, что печень матери лишается большей части субстрата, используемого в процессе глюконеогенеза. В результате возникает необходимость в других источниках энергии для восполнения метаболических потребностей матери. В связи с этим в её организме усиливается липолиз, что приводит к повышению уровня свободных жирных кислот, триглицеридов и кетоновых тел в крови.

Плод по-разному реагирует на гипо- и гипергликемию в течение беременности. До 20 нед. гестации островковые клетки не могут ответить на гипергликемию. Подвергаемый ее воздействию эмбрион не контролирует ее и может остановиться в росте. Особенно это выражено у матерей с диабетической микро- и макроангиопатией. Состояние гипогликемии сопровождается гибелью эмбриона, а гипергликемия вызывает набухание клеток, что сопровождается тяжелым повреждением клеток. Во II триместре (после 20 нед.) плод уже может помочь себе: в ответ на гипергликемию отвечает гиперплазией бета-клеток и увеличением уровня инсулина (состояние гиперинсулинизма). Это и приводит к повышенному клеточному росту (усиливается выработка белка, липогенез). В условиях гипергликемии в печени, селезенке, фибробластах повышается синтез соматомединов (факторов роста – инсулиноподобного фактора роста 1 и инсулиноподобного фактора роста протеина 3), которые в условиях повышенного содержания в крови аминокислот и жирных кислот обуславливают развитие макросомии. Увеличение выработки соматомединов может отмечаться уже после 10-15 недель гестации. Ускоренный рост плода отмечается по УЗИ обычно после 24 недели гестации, особенно, если есть колебания сахара в крови. При развитии состояния гипогликемии усиливается выработка глюкокортикоидов и глюкагона. При частой смене состояний гипергликемии и гипогликемии помимо гиперинсулинизма развивается гиперкортицизм.

Хроническая фетальная гипергликемия и гиперинсулинемия усиливают ритм основного метаболизма и повышают потребление кислорода тканями, что ведет к развитию гипоксического состояния. На повышенную потребность в кислороде плод отвечает ускорением выброса дополнительных эритроцитов (за счет увеличения выработки эритропоэтина и увеличения эритропоэза). Возможно это является причиной развития полицитемии. Для выработки большого количества красных кровяных клеток в этой ситуации происходит перераспределение содержания железа в тканях плода, обеднение даже ткани мозга и сердечной мышцы, что в последующем может быть причиной их дисфункции.

Таким образом, накопление в крови матери жирных кислот, триглицеридов, кетонов и поступление их в кровь плода, углеводные нарушения ведут к увеличению инсулинемии плода, гиперфункции его надпочечников. Гипо- и гипергликемия, кетоацидоз оказывают неблагоприятное воздействие на плод. Ангиопатия плацентарных сосудов приводит к усугублению гипоксии, нарушению трофики плода, в этом случае нередко рождаются дети с ЗВУР.

КЛИНИКА

Причинами повышенной заболеваемости детей, родившихся у матерей с СД являются: перинатальное поражение ЦНС, макросомия, гипогликемия, синдром дыхательных расстройств, гипербилирубинемия, электролитные нарушения, перинатальные инфекции и врожденные пороки развития.

Эти осложнения адаптации, в совокупности с фенотипическими особенностями новорожденных, представляют симптомокомплекс диабетической фетопатии.

Часто встречаемые патологические состояния у детей, рожденных от матерей с нарушением обмена глюкозы:

Нарушение развития: макросомия и ЗВУР, врожденные аномалии

Гипогликемия

Гипокальциемия

Гипомагниемия

Кардиореспираторные нарушения

Асфиксия

Родовая травма

РДСН

Гипертрофическая кардиомиопатия

Полицитемия

Гипербилирубинемия

Чем ранее развивается декомпенсированное течение СД, тем хуже развитие плода.

При чередовании гипо - гипергликемий у матери у плода формируется гетерохрония развития органов и систем, так как II триместр беременности – период функционального развития, III триместр – период формирования межфункциональных связей.

Варианты диабетической фетопатии:

Гипотрофический (гипопластический) вариант ДФ, как следствие ангиопатии (гиалиноз мелких сосудов плаценты и сосудов плода). Весьма вероятны антенатальная гибель плода, ЗВУР по гипопластическому варианту, пороки развития. Дети с этим вариантом диабетической фетопатии составляют около 1/3 от всех детей с ДФ и встречаются у приблизительно 20% беременных с СД, по сравнению с приблизительно 10% таких детей у беременных, не страдающих СД. Ухудшение роста плода вторично по отношению к нарушению плацентарного кровотока, развивающегося при тяжелом материнском СД с диабетической ретино- и нефропатией.

Наиболее распространенные пороки развития: ВПС (транспозиция магистральных сосудов, ДМЖП, ДМПП, ОАП), центральной нервной системы (анэнцефалия, менингоцеле и др.), костно-мышечного аппарата (расщелина губы, твердого нёба, недоразвитие позвонков, синдром каудальной дисплазии), пороки развития почек и

урогенитальной области, желудочно-кишечного тракта (синдром маленькой нисходящей кишки, атрезия ануса, транспозиция внутренних органов).

Гипертрофический вариант ДФ, развивается в случае отсутствия должной компенсации сахарного диабета у беременных с гипергликемией, но протекающем без его сосудистых осложнений. Характерна макросомия с выраженной незрелостью ребенка..

Под макросомией принято понимать рождение ребенка весом более 4000 г при доношенной беременности или > 90 перцентиле по таблицам внутриматочного роста плода. Макросомия на фоне СД у матери встречается в 25-42% случаев по сравнению с 8-14% в общей популяции. Фетальная макросомия случается у новорожденных в 15-45% случаев течения беременности на фоне СД (у матерей не болеющих СД только приблизительно в 10%).

Макросомия является причиной родового травматизма (переломы ключицы, акушерские парезы, травма ЦНС), а при диабетической фетопатии еще и сопровождается внутриутробной гипоксией и поэтому роды часто заканчиваются путем кесарева сечения. Асфиксия при рождении встречается приблизительно у 25% новорожденных с ДФ

Учитывая вариабильность массы тела детей матерей с СД, в МОНИИАГ была разработана таблица перцентильных значений массы тела новорожденных, родившихся у матерей с СД.

Срок гестации нед.	Значения перцентилей массы тела, г						
	P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
33	1230	1560	1900	2270	2640	2970	3310
34	1540	1800	2240	2640	3030	3380	3730
35	1940	2300	2660	3060	3470	3830	4190
36	2430	2790	3150	3560	3950	4320	4680
37	2470	2820	3170	3560	3950	4310	4660
38	2480	2810	3150	3520	3890	4230	4560
39	2520	2830	3140	3480	3820	4130	4440
40	2580	2860	3130	3440	3750	4020	4300

К другим фенотипическим признакам диабетической фетопатии относятся: диспластическое ожирение, лунообразное лицо, короткая шея, «заплывшие» глаза, гипертрихоз, пастозность, отеки на ногах, пояснице, диспропорциональность (выраженный плечевой пояс, длинное туловище, кажутся короткими конечности и относительно малой голова), кушингоидный вид, кардиомиопатия, гепатоспленомегалия.

Возможные осложнения после родов у новорожденных: Нарушения ранней неонатальной адаптации

Поражение ЦНС. Наиболее часто встречающийся и клинически значимый синдром у новорожденных с ДФ - это перинатальное поражение ЦНС. Хроническая внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении может привести к острым фатальным изменениям новорожденного: нарушению функции ЦНС, недостаточности функции легких, почек и других органов.

1. Метаболические и электролитные нарушения (степень их выраженности коррелирует с тяжестью СД у матери):

а) развитие тяжелых форм гипогликемии (в первые 2 ч после рождения).

В норме после рождения активность инсулярного аппарата снижается, а выработка глюкагона наоборот повышается. При ДФ сохраняется гиперинсулинемия и повышена толерантность к глюкозе, поэтому гипогликемия развивается, несмотря на большие запасы жира и гликогена, образование глюкозы строится за счет белков (глюкокортикоиды усиливают катаболизм белков). Этого недостаточно для поддержания гликемии и покрытия потребностей тканей и развивается гипогликемия. При СД 1 типа у матери уже через час после рождения уровень глюкозы в крови новорожденного падает ниже исходного уровня, а при СД 2 типа падение уровня глюкозы идет более медленно и снижается через 2 часа. При ГСД снижение происходит приблизительно через 2-3 часа. В норме в организме новорожденного при развитии транзиторной гипогликемии начинается выработка и утилизация кетонов, как источников для выработки энергии. В условиях гиперинсулинемии этот процесс сдерживается.

Гипогликемией новорожденных считается уровень глюкозы в цельной капиллярной крови менее 1,7 ммоль/л у недоношенных и менее 2,6 ммоль/л у доношенных детей. Клиническими проявлениями гипогликемии новорожденных могут являться: высокотональный короткий плач, апатия, мышечная гипотония, тахипноэ, апноэ, возбуждение, тремор, судорожная готовность, цианоз, гипотермия. Любой из этих симптомов может быть вызван другими причинами и не является достоверным признаком гипогликемии. Только в случае их исчезновения на фоне энтерального или парентерального введения растворов глюкозы, может быть выставлен диагноз симптоматической гипогликемии. Частота гипогликемии новорожденных варьирует от 21 до 60%, в то время как клинические симптомы гипогликемии присутствуют лишь у 25-30% новорожденных.

б) длительный метаболический ацидоз и тканевая гипоксия;

в) гипокальциемия и гипомагниемия – развиваются уже через несколько часов после рождения

г) 5-6% новорожденных имеют нарушения метаболизма железа. Это может привести в последующем к задержке психического развития, анемиям на первом году жизни.

д) гипопроотеинемия - преимущественно за счет фракции альбуминов.

2. Дыхательные нарушения из-за: а) задержка структурного развития ЦНС (дыхательного центра из-за дистрофии клеток ствола, гипоплазии ретикулярной формации), что обуславливает респираторную депрессию при рождении, апноэ или транзиторное тахипноэ после рождения (учащенное дыхание без его углубления); б) задержка созревания легочной ткани: инсулин блокирует действие кортизола, который стимулирует пневмоциты II типа, отвечающих за выработку и зрелость сурфактанта (развитие СДР 1 типа); в) возможна устойчивая легочная гипертензия.

Другими причинами дыхательных расстройств у новорожденных от матери с СД являются заболевания сердца, аспирация мекония, инфекционные заболевания легких. Риск развития РДС у таких детей в 5,6 раза выше, чем в общей популяции.

3. Тромбогеморрагический синдром из-за: а) полицитемии, способствующей развитию гипервязкости крови и «сладж»-синдрому, особенно в условиях гипоксии. Это

обуславливает нарушение микроциркуляции, повышающей риск гипоксически-ишемических поражений ЦНС, способствует развитию язвенно-некротического энтероколита и дыхательных нарушений, тромбоза сосудов почек, тромбоза печёночных вен; б) тромбоцитопении, обусловленной угнетением тромбоцитопоэза, так как активирована выработка эритроцитов.

4. Сердечно-сосудистые нарушения возможны из-за: а) развития сердечной недостаточности при врожденном пороке сердца или кардиомиопатии (встречается приблизительно у 30% детей с ДФ). Кардиомиопатия часто гипертрофическая с формированием субаортального стеноза и снижением сердечного выброса; б) повышения сосудистого сопротивления в сосудах пуповины, аорте, периферических сосудах; в) нарушения ауторегуляции деятельности сердца из-за незрелости ткани.

5. Затяжная желтуха: развитию гипербилирубинемии способствует полицитемия и незрелость ферментных систем печеночных клеток.

6. Функциональная незрелость органов и систем, что обуславливает отсутствие или снижение сосательного рефлекса, нарушение поведения в неонатальном периоде – синдромы гипервозбудимости или чаще угнетения ЦНС. Нарушено формирование взаимодействия между двигательной активностью и работой сердца, дыхательными движениями и глотанием. Ребенок, как правило, отстает в развитии, несмотря на большую массу на 2-4 недели и морфологически и функционально.

7. Нарушение функции канальцев почек, что сопровождается полиурией как у плода, так и после рождения, возможно развитие ОПН.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ

1. Данные анамнеза (указание на нарушение углеводного обмена у матери во время беременности или до родов)

2. Физикальные данные (см. описание клиники), оценка морфофункциональной зрелости по таблицам.

3. Оценка по шкале Апгар.

4. Выявление признаков диабетической фетопатии.

5. Выявление видимых врожденных пороков развития (аномалии развития конечностей, атрезия ануса и др.).

6. Оценка тяжести дыхательных расстройств по шкале Даунса, у недоношенных – по шкале Сильверман.

7. Мониторинг частоты дыхания, АД, пульсоксиметрия, термометрия.

8. Контроль гликемии 1-й раз сразу после рождения (через 30-60 мин), затем через 2-3 часа после рождения и перед кормлениями, дополнительно при появлении любого симптома, указывающего на возможность развития гипогликемии. В течение первых 3 суток уровень глюкозы определяется каждые 3-4 ч, далее до 6-го дня 1 раз в день перед

кормлением. При диабетической фетопатии отмечают снижение глюкозы менее 2,6 ммоль/л.

9. Биохимический анализ крови: Са и Mg определяются через 6, 12, 24 часа, КОС в 1-е сутки, далее по необходимости, контроль билирубина при появлении желтухи.

10. Клинический анализ крови (Ht – сразу после рождения, в возрасте 6 и 24 часа).

11. Бактериологическое исследование, по показаниям – вирусологическое исследование.

12. УЗИ головного мозга и ЭХО-КГ в первые 3 дня после рождения (далее по необходимости).

13. ЭКГ

14. Рентгенограмма легких при развитии дыхательных нарушений (других частей тела по необходимости).

15. УЗИ органов брюшной полости и почек.

ЛЕЧЕНИЕ

Особенности выхаживания ребенка от матери с СД

1. Кювез или кроватка с подогревом (профилактика гипотермии)

2. Оксигенотерапия (кислородная палатка, ВВЛ или ИВЛ по состоянию)

Лечение дыхательной недостаточности проводится путем оксигенотерапии (с помощью маски, палатки, СРАР), при тяжелом РДС (6 баллов и выше по шкале Даунс, Сильверман) применяется ИВЛ.

Задачей респираторной терапии у новорожденных с РДС является: поддержание артериального paO_2 на уровне 50-70 мм.рт.ст., $paCO_2$ - 45-60 мм.рт.ст., pH – 7,25 – 7,4.

Детям, родившимся на сроке гестации менее 31 недели и требующим интубации трахеи для проведения ИВЛ в родильном зале проводится заместительная терапия экзогенным сурфактантом, вводимым эндотрахеально.

В комплексе лечебных мероприятий, направленных на борьбу с гипоксией, применяют также седативные средства. Предпочтение отдают оксибутирату натрия (ГОМК) и препаратам бензодиазепинового ряда (седуксен, реланиум).

3. Кормление каждые 2 часа без ночного перерыва первые 2 суток (при отсутствии сосательного рефлекса - кормления через назогастральный катетер) начинают в первые 1,5-2 ч после рождения.

4. Учитывая, что в первые часы и сутки после рождения в крови быстро снижается уровень глюкозы (до очень низких – 1,1 ммоль/л - 2 ммоль/л) необходим тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови начиная с рождения (см. диагностика). Существует следующая генеральная тактика поведения в зависимости от уровня глюкозы в крови новорожденного:

- при тщательном наблюдении и выявлении уровня глюкозы ниже, чем 2,6 ммоль/л дополнительное вмешательство (парентеральное введение глюкозы) необходимо, если глюкоза не повышается после кормления или если у новорожденного выявлены признаки гипогликемии

- при выявлении уровня менее чем 1,1-1,4 ммоль/л – внутривенное введение глюкозы с целью восстановления его и дальнейшего поддержания на уровне более 2,6 ммоль/л. Необходимость поддержания уровня более 2,6 ммоль/л объясняется как необходимым запасом безопасности для новорожденного (при более низких уровнях риск поражения ЦНС из-за гипогликемии повышается).

- в случае наличия у новорожденного явной симптоматики персистирующей или возвратной гиперинсулинемической гипогликемии вероятно более предпочтительным является поддержание уровня глюкозы более 3,3 ммоль/л.

Очень трудно определить какому новорожденному могут быть необходимы большие дозы вводимой глюкозы для поддержания эугликемии.

Предлагаются следующие варианты терапии гипогликемических состояний у новорожденных с явными симптомами гипогликемии: см. протокол коррекции гипогликемии

Необходимо помнить, что вслед за струйным введением и созданием быстрого повышения концентрации глюкозы в крови и в нормальном состоянии происходит повышение уровня инсулина. У таких детей (с гиперинсулинемией) происходит резкий подъем уровня инсулина с быстрым падением сахара в крови (существует риск возврата гипогликемического состояния).

- все время необходим контроль уровня глюкозы в крови. Если при вышеописанной тактике введения уровень глюкозы сохраняется менее 2 ммоль/л необходимо увеличить скорость введения на еще 2 мг/кг/мин, что может увеличить концентрацию вводимой глюкозы. При необходимости в/в введения 12,5% раствора в количестве большем чем 80-100 мл/кг/сутки существует риск развития склероза периферической вены, поэтому необходима катетеризация центральной вены.

5. Для поддержания баланса уровня глюкозы в крови необходимо помнить о важности энтерального кормления (или дополнительного парентерального питания - присутствие белков и жиров)

6. При отсутствии эффекта дополнительно назначают глюкагон или преднизолон = см. протокол коррекции гипогликемии

Если уровень глюкозы в крови в течение 12 часов стабилен (состояние эугликемии), введение парентерально глюкозы проводится из расчета 1-2 мг/кг/мин сухого вещества глюкозы при достаточном энтеральном питании, при этом надо помнить, что при данной скорости введения перед кормлением уровень глюкозы в крови должен быть не ниже 2,6 ммоль/л

7. Коррекция электролитного состава крови препаратами Ca, Mg: В/в введение 10% глюконата кальция 1 - 2 мл/кг (1 мл 10% глюконата кальция струйно медленно, затем поддерживающая доза микроструйно в/в в растворе глюкозы или перорально (с глюкозой) в дозе 2 – 8 мл/кг. Введение кальция рекомендуется проводить под контролем ЭКГ-

мониторинга из-за возможного развития брадикардии и аритмий (особенно при струйном введении). Кроме того, необходимо помнить о возможности развития гиперкальциемии, кальцификатов в почках, тяжелого склероза периферических вен.

Практическое использование препаратов магния у новорожденных в неонатальном периоде ограничено подтверждением лабораторных данных гипомагниемии. Коррекция должна проводиться при лабораторно доказанной гипомагниемии, либо при некупируемой гипокальциемии (возможно из-за сопутствующей гипомагниемии). Учитывая высокую частоту использования препаратов магния во время беременности и родах (лечение гестозов и артериальной гипертензии), а значит и возможно высокий уровень магния в крови новорожденного, практическое использование препаратов магния в неонатальном периоде ограничено.

8. Терапия инфекционных осложнений.

Бактериологическое обследование проводится сразу после поступления ребенка в детское отделение. При необходимости проводится микробиологическое и вирусологическое обследование (на хламидии, микоплазмы, вирус простого герпеса, цитомегаловирус).

Вопрос о целесообразности назначения антибактериальной терапии новорожденному решается после объективной оценки степени риска реализации инфекции в каждом конкретном случае.

Показаниями к назначению антибактериальной терапии являются: наличие двух или более симптомов инфекционного процесса, наличие двух или более изменений в клиническом анализе крови, тяжелая перинатальная гипоксия, ИВЛ, катетеризация центральных вен.

Также учитываются данные акушерского анамнеза: длительность безводного промежутка, температура тела матери в родах, характер амниотических вод, обострение хронических очагов инфекции, или острое возникновение инфекционного заболевания матери в III триместре беременности.

Контроль эффективности антибактериального лечения осуществляется каждые 3-4 дня на основании оценки клинических и бактериологических данных. С целью предупреждения дисбактериоза проводится терапия эубиотиками (бифидум бактерий).

В комплексном лечении детей, родившихся у матерей с СД, применяются также препараты иммунокорригирующего действия - иммуноглобулины для внутривенного введения (иммуноглобулин нормальный человека, пентаглобин), генно-инженерный рекомбинантный интерферон (Виферон[®]).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с гипогликемией недоношенных и морфофункционально незрелых детей, с состояниями, сопровождающимися повышенной массой плода, ЗВУР, макросомией, врожденными пороками развития, гипогликемией и другими метаболическими расстройствами.

Массу тела более 4000 г могут иметь дети от матерей с другой эндокринной патологией, например с ожирением. В обоих случаях СД диабет у матери будет отсутствовать. Также исключают другой генез при патологии ЦНС и пороках развития.

Синдром Беквика-Видемана

ПРОФИЛАКТИКА

Наблюдение за беременными, роженицами, страдающими СД, а также их новорожденными предпочтительно проводить в специализированных женских консультациях и родильных домах (учреждения III уровня – ПЦ).

Детям, родившимся у матерей с СД, рекомендуется патронажное наблюдение участкового педиатра, консультации детского невролога (начиная с 1 мес жизни), а при необходимости - консультации детского эндокринолога не только на 1 году жизни, но и в последующие периоды детства, так как частота соматической и неврологической патологии у этих детей существенно выше, чем в общей популяции.

ПРОГНОЗ

У детей, родившихся от матерей с СД, в пубертатном периоде повышен риск развития ожирения и нарушения толерантности к глюкозе. Риск развития диабета у детей, один из родителей которых болен СД, составляет 1-6%.

КАТАМНЕЗ

Исследование катамнеза дает возможность оценить результаты усилий, которые врачи оказывают в прегравидарный, гестационный, ранний неонатальный и постнатальный периоды. Оптимальные сроки катамнеза - 3, 6, 9, 12 месяцев жизни, затем 1 раз в год. Поскольку ребенок на каждом возрастном этапе своей жизни предстает в особом морфологическом, физиологическом и психологическом качестве, целесообразно оценивать состояние здоровья детей по периодам детства (грудной возраст, дошкольный, дошкольный и школьный возраст).

Патология нервной системы у детей, родившихся у женщин с СД

В грудном возрасте, когда стремительно совершенствуются двигательные навыки – от полной двигательной беспомощности новорожденного до самостоятельной ходьбы и манипуляций с игрушками к годовалому возрасту, развивается речь, патология ЦНС различной степени тяжести выступает в качестве ведущего нарушения здоровья у детей 1-го года жизни.

На 1-ом году жизни практически все дети наблюдаются у невролога по поводу перинатального поражения ЦНС гипоксического или гипоксически-травматического генеза. Наиболее часто диагностируется синдром двигательных расстройств (70,2%), который в большинстве наблюдений проявляется либо мышечной дистонией, либо гипотонией. Нарушения мышечного тонуса оказывают определенное влияние на задержку возрастного моторного развития и формирования двигательных навыков, поскольку у большинства детей с синдромом двигательных нарушений во втором полугодии жизни отмечается задержка моторного развития (41,1%).

В дошкольном возрасте под динамическим наблюдением у педиатра и невролога находится не более четверти всех пациентов, поскольку родители этих детей считают их развитие вполне удовлетворительным и жалоб не предъявляют. Однако у 78,4% детей наблюдается патология нервной системы, при этом ведущим синдромом поражения ЦНС является отставание в нервно-психическом развитии (16,4%).

В дошкольном возрасте отмечается незначительная тенденция к снижению числа детей с неврологическими нарушениями до 75% по сравнению с предыдущими периодами детства. Структура этих нарушений следующая: невротические реакции в виде тиков и

гиперкинезов отмечаются у четверти пациентов, несколько реже диагностируется синдром гиперактивности – у 16,6% детей, отставание психомоторного и речевого развития сохраняется в 12,5% наблюдений.

В школьном возрасте вновь отмечается тенденция к росту патологии со стороны ЦНС (83,3%) по сравнению с предыдущим периодом детства. Самым распространенным нарушением является синдром гиперактивности с дефицитом внимания (50%), который, по данным литературы, может служить благоприятной почвой для возникновения ряда психических заболеваний (неврозов, психопатий), школьной и социальной дезадаптации. Родители этих пациентов обращают внимание на их рассеянность, импульсивность, неусидчивость, трудности при обучении; на сложность во взаимоотношениях со сверстниками, эмоциональную лабильность, агрессивность. В этом возрастном периоде до 66,6% растет число невротических реакций и поведенческих нарушений.

Соматическая патология у детей, родившихся у женщин с СД

У 45,4% детей грудного возраста с одинаковой частотой отмечается патология желудочно-кишечного тракта (чаще обусловленная дисбактериозом и проявлениями рахита). Вероятно, частоту рахита у младенцев, родившихся от женщин с разными типами СД можно объяснить их функциональной незрелостью на фоне высокой интенсивности обмена веществ у детей грудного возраста. Отмечается высокая частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (кардиопатия, задержка закрытия внутриутробных коммуникаций). У каждого 7 ребенка диагностируется дисплазия тазобедренных суставов. У каждого третьего – проявления атопического дерматита. Отмечается высокая частота инфекционных заболеваний (34,5%), преимущественно вирусной этиологии у детей от женщин с СД, причем 22,7% детей перенесли респираторные инфекции, нередко осложнившиеся отитом, бронхитом более 4 раз на 1-ом году жизни.

Нарушения обмена веществ в виде ожирения 1-2 ст. к концу 1-го года жизни наблюдаются у 4,8% детей.

При дальнейшем наблюдении сохраняется высокой патология сердечно-сосудистой системы у 19,8% детей в преддошкольном периоде, у 40,4% - в дошкольном и у 37,5% - в школьном возрасте. В структуре заболеваемости на первый план выходит синдром вегетативной дисфункции (СВД). При осмотре у детей отмечаются жалобы на повышенную слабость и утомляемость (38%), быструю возбудимость (16,6%), эмоциональную лабильность (11,1%), периодические головные боли (16,6%), боли в эпигастрии (27,7%), метеочувствительность (27,7%). Этим детям показана эхокардиография, при которой у 70,1% пациентов отмечается дисфункция митрального клапана, пролапс митрального клапана без регургитации у 23,6%. У 70,1% детей выявляются дополнительные эктопические хорды в полости левого желудочка, пролябирующие гребенчатые мышцы в полости правого предсердия – у 17,7%.

Такая же тенденция отмечается и у патологии желудочно-кишечного тракта. В преддошкольном возрасте она снижается до 12,9%, затем растет с 36,1% в дошкольном до 50% в школьном периодах. Причем если в структуре заболеваемости в грудном возрасте на первое место выходили дисбиозы (98,8%), то в более старшем возрасте это дискинезии желчевыводящих путей (55,5%), гастродуодениты (11,1%).

Обобщая данные о частоте встречаемости и структуре заболеваемости сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и патологии ЦНС, следует отметить, что с возрастом увеличивается заболеваемость, обусловленная иннервацией внутренних

органов и систем, сосудистым тонусом. Сохраняется высокой инфекционная заболеваемость детей: от 49,1% в преддошкольном, до 65,9% в школьном периодах.

Особо обращает на себя внимание увеличение с возрастом эндокринной патологии. В грудном возрасте это 4,8%, в преддошкольном – 15,5%, в школьном – 23,4%, а в старшем школьном уже 66,6%. В структуре заболеваемости на первый план выходит нарушение питания (ожирение разной степени выраженности) у 88,8%. У 11,2% детей отмечается так называемая “ацетонемическая рвота”, которая сопровождается подъемом температуры и резкой потерей в весе за 2-3 дня до приступа.

Данные катамнеза в группе детей, матери которых проходили прегестационную и гестационную подготовку, свидетельствуют о том, что лишь 88,8% из них наблюдались у педиатра и невролога по поводу перинатального поражения ЦНС гипоксического характера, что несколько меньше, чем в группе детей, матери которых не получали пре- и гестационную терапию (96,7%). Все эти дети в течение года принимали курсами сосудисто-восстановительную терапию и массаж. В преддошкольном возрасте лишь у 50% детей сохранялись незначительные симптомы поражения ЦНС.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СД — заболевание, обусловленное недостаточностью инсулина; в период новорожденности встречается редко.

ЭТИОЛОГИЯ

Врожденный СД может быть обусловлен изолированной аплазией или гипоплазией в-клеток или пороком развития (аплазия, гипоплазия, эктопия) поджелудочной железы. Описаны семейные случаи. Очень редко некоторые в-цитотропные вирусы (несколько вариантов Коксаки В, особенно В4, вирусы эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, кори, цитомегаловирус) вызывают разрушение в-клеток с быстрым развитием клиники сахарного диабета. Возможно избирательное повреждение в-клеток токсическими (лекарственными) веществами (вакор — средство для дератизации, стрептозоцин — противоопухолевый препарат, аллоксан — краситель, пентамидин, гипотензивный препарат диазоксид, в-адреномиметики, тиазиды, дилантин, а-интерферон и др.). Иногда СД у новорожденных и детей раннего возраста развивается в результате панкреоэктомии, например, при низидиобластозе. Транзиторный СД у недоношенных детей обусловлен незрелостью инсулярного аппарата поджелудочной железы.

ПАТОГЕНЕЗ

Недостаточность инсулина приводит к уменьшению поступления глюкозы в клетки инсулинозависимых тканей, развитию постоянной гипергликемии, глюкозурии, осмотического диуреза, обезвоживания. Усиление глюконеогенеза и липолиза сопровождается снижением массы тела, метаболическим ацидозом. Вследствие особенностей водно-солевого обмена, более высокой потребности в инсулине у детей раннего возраста, новорожденных эксикоз развивается быстро, а ацидоз — сравнительно поздно или не успевает развиваться. Аплазия или гипоплазия поджелудочной железы приводит и к нарушению внешнесекреторной функции, но синдром мальабсорбции клинически проявляется обычно после манифестации сахарного диабета.

КЛИНИКА

Клиническая картина СД у детей раннего возраста характеризуется отсутствием прибавки массы тела и далее ее снижением. Ребенок беспокойный, жадно пьет, аппетит может быть нормальным или сниженным. Рано появляются опрелости на внутренней поверхности бедер, ягодицах, вульвит у девочек и баланопостит у мальчиков. Поражение кожи носит упорный характер и плохо поддается обычному лечению. Полиурия может оставаться незамеченной, но моча становится липкой, оставляет на белье «крахмальные» пятна. Быстро или постепенно нарастают симптомы эксикоза: сухая морщинистая со сниженным тургором кожа, сухие слизистые, западение большого родничка. Срыгивания, анорексия, рвота, шумное токсическое дыхание, кома и другие признаки метаболического ацидоза проявляются сравнительно поздно — чаще на втором месяце жизни и могут, быстро нарастая, привести к летальному исходу в течение нескольких часов. Печень обычно увеличена, стул жидкий, иногда отсутствует. Клинические симптомы постепенно усиливаются в течение 2—3 нед., и врожденный сахарный диабет чаще диагностируют в возрасте 3—6 нед., хотя иногда его можно выявить и раньше.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз врожденного СД устанавливают при выявлении гипергликемии выше 9,0 ммоль/л в нескольких пробах крови перед кормлением и выше 11,0 ммоль/л — через 1 ч после кормления. В моче обычно более 1% глюкозы. Содержание глюкозы в крови до кормления в пределах 5,5—9,0 ммоль/л и после кормления 8,5—11,0 ммоль/л чаще бывает при транзит-торном диабете или выявляется на ранних стадиях врожденного сахарного диабета. В последнем случае уровень гликемии нарастает в динамике.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз проводят с транзитной гипергликемией и глюкозурией вследствие инфузионной терапии растворами глюкозы. Гипергликемия может развиваться при поражении ЦНС (базальный менингит, энцефалит). Глюкозурия при нормальном содержании глюкозы в крови у новорожденных чаще свидетельствует о почечном диабете, в том числе и транзитном. Также требуется дифференциальная диагностика с кишечными инфекциями, синдромом мальабсорбции, хирургической патологией органов брюшной полости.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение врожденного СД начинают только после лабораторного подтверждения диагноза. На первом этапе применяют инсулин короткого действия (актрапид или др.) в дозе 0,05—0,1 ЕД/кг массы тела в час. В зависимости от тяжести состояния препарат можно вводить внутривенно микро-струйно или внутримышечно каждые 1—4 ч. Причем при внутримышечном введении с интервалом более 1 часа разовая доза инсулина увеличивается пропорционально длительности интервала. Контроль гликемии, а также глюкозурии и кетоновых тел в моче проводят перед каждым введением инсулина. Дозу препарата подбирают таким образом, чтобы уровень глюкозы в крови не повышался более 9,0 ммоль/л и не снижался ниже 3,5 ммоль/л.

При наличии эксикоза, и если ребенок не ест или мало пьет, повторяются срыгивания и рвота, проводят инфузионную терапию 5% раствором глюкозы.

Через 1—3 дня переходят на более редкие инъекции инсулина под кожу, общая суточная доза — 0,3—0,5 ЕД/кг массы тела. Можно использовать как инсулины короткого действия (актрапид, каждые 4—6 ч), так и пролонгированные (протофан, каждые 12—24 ч). Наиболее целесообразно грудное вскармливание,

Заболевания желез внутренней секреции при отсутствии грудного молока показаны адаптированные смеси, не содержащие глюкозу. Поить водой без добавления сахара. При наличии кишечной дисфункции назначают ферменты (панзинорм).

ПРОГНОЗ

При врожденном СД ребенок пожизненно получает заместительную терапию инсулином, а при необходимости — ферментными препаратами. Течение этой формы СД отличается относительной стабильностью, с редкими гипогликемиями, кетоацидозом. При правильно проводимой терапии сосудистые осложнения появляются поздно.

Методы, использованные для отбора технологий, включают поиск в электронных базах данных и собственные клинические исследования. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска — 10 лет. Методы, использованные для оценки силы и качества доказательств: консенсус экспертов, оценка значимости в соответствии с рейтинговой системой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. «Сахарный диабет: беременные и новорожденные», СПб. Специальная литература, 1996 г. - 270 с.
2. Иванов Д.О., Д.Н. Сурков, Т.К. Мавруполо. «Водно-электролитные и эндокринные нарушения у детей раннего возраста», СПб. ООО «Информ-Навигатор», 2013 г. - 920 с.
3. РАСПМ «Неонатология»: Национальное руководство. Под редакцией Н.Н.Володина. М.ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с
4. Шабалов Н.П. «Неонатология» учеб. Пособие; в 2-х томах. М. «МЕДпресс-информ», 2009.
5. Touger L, Looker HC, Krakoff J, et al. Early growth in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2005; 28:585.
6. Page KA, Romero A, Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus, maternal obesity, and adiposity in offspring. *J Pediatr* 2014; 164:807.
7. Riggins T, Miller NC, Bauer PJ, et al. Consequences of low neonatal iron status due to maternal diabetes mellitus on explicit memory performance in childhood. *Dev Neuropsychol* 2009; 34:762.
8. Reece EA, Nomko CJ. Infant of the diabetic mother. *Semin Perinatol* 1994; 18:459.
9. Неонатология : в2т/Под.ред.Т.Л.Гомеллы,М.Д.Каннигама, Ф.Г.Эяля Москва БИНОМ лаборатория знаний,2015.-864с.:ил.
10. James L. Mill S. Malformations in Infants of Diabetic Mothers *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Oct; 88(10): 769–778.
11. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Norman M. Birth size distribution in 3,705 infants born to mothers with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2011; 34:1145.

12. Charles F Potter, MD; Chief Editor: Ted Rosenkrantz, MD. Infant of Diabetic Mother. <http://emedicine.medscape.com/article/974230>.
13. Madiha Syed, Hasan Javed, Mohammad Yawar Yakoob, and Zulfiqar A Bhutta. Effect of screening and management of diabetes during pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health*. 2011; 11(Suppl 3): S2.
14. Screening for Gestational Diabetes Mellitus. Evidence Syntheses, No. 60. Investigators: Teresa A Hillier, MD, MS, Kim K Vesco, MD, MPH, Evelyn P Whitlock, MD, MPH, David J Pettitt, MD, Kathy L Pedula, MS, and Tracy L Beil, MS. Oregon Evidence-based Practice Center. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 May
15. Евсюкова, И.И. Сахарный диабет: беременные и новорожденные /Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. – М., 2009. –272 с.
16. Фёдорова, М.В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия /Фёдорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. – М., 2001. – 288 с.
17. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А., Аксенов А.Н., Башакин Н.Ф., Троицкая М.В., Бурумкулова Ф.Ф., Будыкина Т.С., Витушко С.А., Шидловская Н.В., Котов Ю.Б., Нестеренко О.С. Динамическое наблюдение за детьми, родившимися у матерей с различной эндокринной патологией // Российский вестник акушера-гинеколога. 2005.Т1.№5.с.74
18. Троицкая МВ, Аксенов АН, Башакин НФ. Особенности ранней постнатальной адаптации новорожденных, родившихся у матерей с сахарным диабетом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003;(3):44-9.
19. Будыкина Т.С.//Автореферат док.дисс.// Аутоиммунные аспекты патогенеза и профилактики перинатальных осложнений при сахарном диабете у матери// 2010; 48 с.
20. Логутова ЛС, ред. Экстрагенитальная патология и беременность. М.: Литтерра; 2012. 532 с.
21. Preconception care of women with diabetes. *American Diabetes Association//Ibid.-2004.-Vol.27.-P.S76–S78*.
22. McCarty, D. Diabetes 1994 to 2010: global estimates and projections /McCarty D., Zimmet P. //Intern. Diab. Inst. Melbourne, Australia. – 199. – V. 324. – P. 13.
23. Dunne FP, Avalos G, Durkan M, Mitchell Y, Gallacher T, Keenan M, Hogan M, Carmody LA, Gaffney G; ATLANTIC DIP collaborators. ATLANTIC DIP: Pregnancy outcomes for women with type 1 and type 2 diabetes. *Ir Med J*. 2012;105(5Suppl):6-9.
24. Zisser HC, Biersmith MA, Jovanovic LB, Yo-gev Y, Hod M, Kovatchev BP. Fetal risk assessment in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *J Diabetes SciTechnol*.2010;4(6):1368-73.