

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

АГЛЯДЫ REVIEWS

УДК 616.379-008.64-053.31-06:616.1
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-1-94-108>

Поступила в редакцию 03.09.2020
Received 03.09.2020

В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало, Т. А. Деркач

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

АДАПТАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ МЛАДЕНЦЕВ, РОЖДЕННЫХ МАТЕРЯМИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Аннотация. По данным статистики, сахарный диабет (СД) осложняет от 2 до 3 % всех беременностей. Несмотря на относительно небольшой процент распространенности в общей популяции, СД в период беременности оказывает существенное влияние на рост и развитие плода и ассоциирован с повышенным риском врожденных пороков развития, увеличением частоты перинатальной заболеваемости и смертности. Наибольшее влияние гипергликемия в период беременности оказывает на сердечно-сосудистую систему плода, вызывая увеличение частоты врожденных пороков сердца на ранних этапах эмбрионального развития и различного рода структурные и функциональные изменения в растущем сердце во втором и третьем триместрах беременности.

В данном обзоре систематизированы данные научной литературы о патогенетических аспектах и молекулярных механизмах влияния гипергликемии на развитие сердца плода с целью оценить клинические, эхокардиографические и некоторые лабораторные изменения функционирования сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных матерями с СД, а также проследить имеющиеся в литературе данные о связи между диабетом матери, диагностированным до или во время беременности, и отдаленными рисками возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у их детей.

Ключевые слова: сахарный диабет, новорожденные, сердечно-сосудистая система, эхокардиография, гипертрофия миокарда

Для цитирования: Прилуцкая, В. А. Адаптация сердечно-сосудистой системы младенцев, рожденных матерями с сахарным диабетом / В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало, Т. А. Деркач // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 94–108. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-1-94-108>

Veranika A. Prylutsкая, Alexander V. Sukalo, Tatsiana A. Derkach

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ADAPTATION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF INFANTS BORN BY MOTHERS WITH DIABETES MELLITUS

Abstract. It is known, that diabetes mellitus has a significant impact on the growth and development of the fetus. Hyperglycemia during pregnancy increases significantly the incidence of congenital malformations, perinatal morbidity and neonatal mortality. Over the past decades has been a steady increase in the prevalence of diabetes mellitus both in the general population and among pregnant women. In this regard, the study of the influence of diabetes mellitus in the mother on the condition of the fetus and newborn is today a relevant problem of obstetric-gynecological, neonatological and pediatric services. Hyperglycemia during pregnancy has the greatest effect on the fetal cardiovascular system. Diabetes mellitus of the mother causes an increase in the frequency of congenital heart defects in the newborn, myocardial hypertrophy, as well as various functional disorders of the cardiovascular system.

This review mainly discusses the pathogenetic aspects and molecular mechanisms of the effect of hyperglycemia on the development of the fetal heart, provides an assessment of clinical, echocardiographic and some laboratory changes in the functioning of the cardiovascular system in newborns from mothers with diabetes mellitus, and also systematizes data on the relationship between maternal diabetes and the risks of cardiovascular disease in their children in the long term.

Keywords: diabetes mellitus, newborns, cardiovascular system, echocardiography, myocardial hypertrophy

For citation: Prylutsкая V. A., Sukalo A. V., Derkach T. A. Adaptation of the cardiovascular system of infants born by mothers with diabetes mellitus. *Vesti Natsyional'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 94–108 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-1-94-108>

Актуальность. Распространенность материнских гипергликемических расстройств в период беременности и их влияние на состояние плода и новорожденного остаются на сегодняшний день актуальной проблемой акушерско-гинекологической, неонатальной и педиатрической служб. Согласно этиологической классификации, составленной Американской диабетической ассоциацией (ADA) в январе 2013 г. [1], выделяют четыре группы сахарного диабета (СД): диабет первого типа; диабет второго типа; диабет, возникающий в результате определенных механизмов и заболеваний; гестационный диабет. Наибольшее значение в период беременности имеют гестационный сахарный диабет (ГСД), а также сахарный диабет первого (СД1) и второго (СД2) типа.

По данным литературы, СД осложняет от 2 до 3 % всех беременностей [2]. Несмотря на достаточно низкий уровень СД и на значительные успехи в тактике ведения таких беременностей и компенсации СД, данная патология несет существенные пре- и перинатальные, а также долгосрочные риски для матери и ребенка, а показатели перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных в этой группе остаются высокими и превышают соответствующий показатель в общей популяции почти в 4 раза [3].

Исследования последних десятилетий показывают значительный рост распространенности СД как в целом в популяции (рис. 1) [4], так и среди беременных женщин. Так, в ходе популяционного когортного исследования, проведенного в Канаде (1996–2010 гг., 1 109 605 женщин), выявлено, что распространенность диабета у беременных за 14 лет увеличилась более чем в 2 раза. По данным на 1996 г., выявлено 2,7 % женщин с гестационным диабетом и 0,7 % – с прегестационным. В 2010 г. распространенность СД составила 5,6 % для гестационного и 2,7 % для прегестационного диабета [5]. Согласно результатам других исследований, частота встречаемости СД увеличивается [6, 7]. Приблизительно 90 % случаев диабета во время беременности обусловлены ГСД. Существовавшие ранее СД1 и СД2 типа составляют оставшиеся 10 % случаев диабета в период беременности [2]. Несмотря на рост распространенности СД в период беременности среди всего населения планеты, его частота в различных странах существенно колеблется.

Впервые глобальная оценка распространенности гипергликемии у беременных в разных странах в соответствии с новыми рекомендациям ВОЗ проведена L. Guariguata с соавт. [8] (табл. 1). Наибольшая распространенность женщин с гипергликемией в период беременности отмечается в странах с низким и средним уровнем экономического развития. Среди возможных причин увеличения частоты СД среди беременных исследователи отмечают рост ожирения, снижение физической активности, повышенное содержание насыщенных жиров в рационе, а также увеличение среднего возраста беременных женщин [2, 9]. Показатели ГСД в популяции обычно коррелируют с частотой СД2 типа, которая на протяжении последних лет непрерывно возрастает [10].

В период беременности СД связан с повышенным риском развития осложнений как со стороны матери, так и со стороны ребенка [11, 12]. Со стороны женщины возрастает риск гипергликемических состояний, выше частота гестационной гипертензии и преэклампсии, а также кесарева

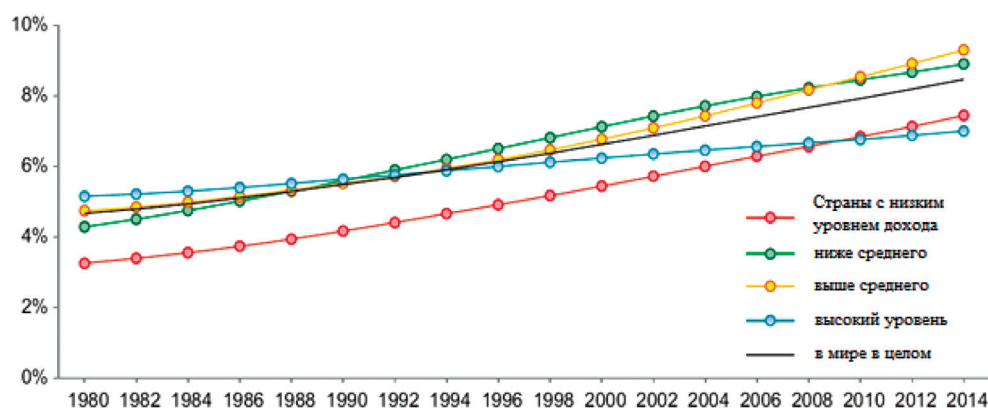


Рис. 1. Тенденции распространенности диабета на протяжении с 1980 по 2014 г. в зависимости от уровня экономического развития стран мира (согласно Глобальному отчету ВОЗ по диабету, 2016)

Fig. 1. Trends in prevalence of diabetes, 1980–2014, by country income group (according to Global report on diabetes WHO, 2016)

Таблица 1. Распространенность гипергликемии в период беременности в разных странах
(по L. Guariguata с соавт. (2013))

Table 1. Country-level estimates of hyperglycaemia in pregnancy for countries with selected data sources
(according to L. Guariguata et al. (2013))

Страна/территория	Число живорождений у женщин 20–49 лет (на 1000)	Число случаев гипергликемии в период беременности (на 1000)	Общая распространенность, %	Стандартизованная по возрасту распространенность, %	Доля случаев, которые могут быть связаны с диабетом во время беременности, %
США	3894,3	464,2	11,9	8,5	32,7
Турция	1172,6	160,2	13,7	10,8	31,7
Катар	24,2	8,0	33,2	25,4	31,3
Шри-Ланка	369,8	47,9	12,9	9,9	27,7
Бразилия	2429,9	280,7	11,6	9,7	21,7
Бельгия	127,3	8,0	6,3	5,0	21,4
Китай	18 495,2	1301,3	7,0	7,7	21,4
Малайзия	523,1	115,6	22,1	17,6	20,7
Нигерия	6156,3	1057,4	17,2	14,4	19,4
Объединенные Арабские Эмираты	134,4	54,3	40,4	36,8	16,2
Ирландия	70,8	9,5	13,5	11,0	9,3
Польша	401,3	42,7	10,7	9,1	8,3
Япония	1037,3	53,4	5,2	4,1	6,7
Франция	779,5	105,7	13,6	11,6	6,1
Венгрия	94,4	13,7	14,5	12,2	6,1
Австралия	299,8	24,7	8,2	6,7	5,3
Англия	719,5	164,3	22,8	19,8	5,1
Норвегия	61,0	19,7	32,3	31,1	4,3
Израиль	155,8	19,6	12,6	10,5	4,1
Нидерланды	175,0	54,6	31,2	27,2	3,3
Испания	478,4	175,7	36,7	32,1	2,5

сечения. Среди новорожденных, матери которых имели гипергликемию пренатально и в течение первого триместра беременности, значительно повышен риск врожденных пороков развития и в первую очередь пороков сердечно-сосудистой системы и дефектов нервной трубки. Согласно крупному проспективному исследованию, проведенному С. Wren с соавт. (1995–2000 гг., 192 618 новорожденных), пороки развития сердца были обнаружены у 3,6 % младенцев женщин с СД по сравнению с 0,74 % детей матерей, не страдающих диабетом [13]. Наиболее часто регистрируемые пороки развития сердца включают двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, транспозицию магистральных артерий, гипертрофическую кардиомиопатию, общий артериальный ствол, синдром гипоплазии левых отделов сердца и дефекты межжелудочковой перегородки. Воздействие гипергликемии матери на плод во втором и третьем триместрах ассоциировано прежде всего с макросомией, мертворождением, недоношенностью, гипогликемическими состояниями в ранний неонатальный период, респираторным дистресс-синдромом, задержкой внутриутробного развития и др. [11]. Согласно данным научной литературы, у женщин с ГСД неблагоприятные исходы отмечаются реже, чем у матерей с СД1 и СД2 типа [12]. В других исследованиях обнаружен более низкий уровень серьезных врожденных аномалий среди женщин, имеющих строгий контроль гликемии до зачатия (2,1 %) по сравнению с не получавшими медицинскую помощь до беременности (6,5 %) [14]. При этом в ряде исследований показано, что даже среди беременных женщин с диабетом, имеющих родовую нормогликемию, риск макросомии и перинатальных осложнений повышен [15]. Несмотря на многочисленные исследования о влиянии СД на развивающийся плод и новорожденного ребенка, вопросы о точных последствиях и осложнениях для развития плода и ребенка при данном заболевании продолжают оставаться предметом дискуссий.

В данном обзоре сделана попытка обобщить данные литературы о влиянии гипергликемии у матери на развитие сердца плода, а также систематизировать ранние и отдаленные последствия для сердечно-сосудистой системы у детей.

Влияние гипергликемии на рост и развитие сердца плода. СД оказывает существенное влияние на раннее эмбриональное развитие, может изменять морфогенез сердца во время беременности и распространяться на неонатальный период, вызывая повреждения миокарда различной степени [16]. Характер повреждения миокарда во многом определяется временем воздействия гипергликемии на организм плода. При воздействии на ранних этапах развития высока вероятность врожденных пороков сердечно-сосудистой системы, при развитии гипергликемии во втором и третьем триместрах на первый план выступают гипертрофическая кардиомиопатия, а также другие нарушения функции сердца, которые могут происходить как с гипертрофией перегородки, так и без нее [17].

Внутриутробно сердце начинает поддерживать кровообращение уже на ранних стадиях эмбрионального развития [18], что требует соответствующего метаболического обеспечения. Источники получения энергетических ресурсов различаются в ante- и постнатальном периодах. После рождения высокая потребность в энергии удовлетворяется в основном за счет окислительного фосфорилирования, а в условиях гипоксической среды развивающегося внутриутробно сердце зависит прежде всего от процессов гликолиза для получения энергии. Энергетическими субстратами этих процессов являются главным образом глюкоза и лактат. Подсчитано, что на катаболизм глюкозы приходится от 50 до 75 % использования кислорода плодом, окисление лактата может составлять до 32 % [19]. Высокая зависимость развивающегося сердца от уровня глюкозы, позволяющего получить энергию и запустить процессы биосинтеза, предполагает, что изменения в метаболизме глюкозы могут повлиять на развитие сердца. Большое значение имеет время воздействия высоких уровней глюкозы на организм плода. Так, прегестационный диабет влияет на раннее эмбриональное развитие, оказывает тератогенное действие, вызывая пороки развития эмбриона. Молекулярные механизмы повреждения сердца, вызванного диабетом матери в период беременности, все еще исследуются. Известно, что глюкоза проникает через плаценту путем облегченной диффузии, вследствие чего уровень глюкозы в организме плода во многом определяется ее концентрацией в крови матери. Высокий уровень глюкозы в материнской крови вызывает гипергликемию плода, что приводит к повреждению кардиомиоцитов плода с чрезмерным апоптозом клеток миокарда [20]. Многие исследования были сосредоточены на оценке роли повышенного содержания свободных кислородных радикалов как ключевого компонента патогенеза развития диабетической эмбриопатии. U. J. Eriksson с соавт. [21] при исследовании эмбрионов крыс обнаружили, что добавление фермента супероксиддисмутазы, улавливающего свободные радикалы кислорода, защищает от тератогенных эффектов гипергликемии. Врожденные пороки сердца, возникшие в результате прегестационного диабета матери, по-видимому, связаны с влиянием гипергликемии на экспрессию контролирующих нормальное развитие сердечных ганглиев генов, в результате чего дифференцировка последних нарушается. В исследовании на мышах, проведенном S. Kumar с соавт. в 2007 г., показано, что прегестационный материнский диабет изменяет экспрессию определенных генов, таких как *PGP 9,5* (продукт гена белка 9,5), *NCAM* (молекула адгезии нервных клеток) и *BMP4* (костный морфогенетический белок-4), которые участвуют в развитии сердечного нервного гребня, что приводит к возникновению врожденных пороков сердца. У 120 мышей с экспериментальным диабетом частота пороков развития сердца составила 10 %, при этом в контрольной группе пороки развития не обнаружены [22].

В патогенезе ГСД основная роль принадлежит инсулинорезистентности. В целом, углеводный обмен матери во время беременности значительно изменяется. Нормальная беременность связана с инсулинорезистентностью (в период беременности она становится более очевидной во втором триместре и постепенно возрастает к концу беременности). Резистентность к действию инсулина направлена на облегчение транспорта глюкозы через плаценту для обеспечения нормального роста и развития плода. Существенную роль при этом имеют повышенные уровни материнских эстрогенов, прогестерона, кортизола и плацентарного лактогена, которые влияют на гомеостаз

глюкозы в качестве контррегулирующих гормонов. В результате возникает гиперплазия β -клеток поджелудочной железы, что способствует увеличению выработки инсулина [23]. Если резистентность к действию материнского инсулина становится слишком выраженной, возникает гипергликемия у матери и может быть диагностирован ГСД [24]. Перенос глюкозы через плаценту стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой плода, вызывая гиперинсулинизм у последнего. Инсулин действует как важный гормон роста, приводя к структурным и функциональным изменениям, затрагивающим преимущественно печень и сердечно-сосудистую систему. Реакцией сердца плода на гиперинсулинизм является развитие асимметричной гипертрофии, особенно в области перегородки.

Механизмы повреждения сердца при СД2 типа у женщин аналогичны таковым при СД1 типа и ГСД. Однако СД2 ассоциирован с избыточной массой тела и ожирением, в связи с чем развивающийся плод подвержен не только гипергликемии, но и гиперлипидемии [25, 26]. По мере увеличения срока беременности избыточная доступность липидов и более высокая концентрация свободных жирных кислот у женщины обуславливает увеличение доставки жирных кислот к плоду, что приводит к накоплению липидов в кардиомиоцитах плода. Адаптация сердца плода к гиперлипидемии происходит за счет увеличения экспрессии белков, метаболизирующих жирные кислоты, и повышения тем самым зависимости от жирных кислот как источника энергии. Сердце плода изначально способно поддерживать эффективный сердечный выброс, однако продолжительное воздействие на кардиомиоциты этой метаболической среды в конечном итоге приводит к апоптозу, фиброзу и сократительной дисфункции. В исследовании, проведенном W. T. Cade с соавт. [27], было обнаружено снижение сократительной функции межжелудочковой перегородки у детей, рожденных от матерей с СД и ожирением. Сложное взаимодействие между чрезмерным метаболизмом глюкозы и липидов во многом объясняет различные варианты поражения сердца плода, включая пороки развития сердца, гипертрофическую кардиомиопатию (даже при хорошем гликемическом контроле у матери) и функциональные нарушения (в том числе при отсутствии структурных изменений) [28]. В большинстве случаев эта дисфункция носит временный характер.

Несмотря на усилия по контролю уровня гликемии на протяжении всей беременности, плоды и младенцы матерей с диабетом остаются подверженными риску ускоренного роста миокарда, что позволяет предположить, что помимо гипергликемии на этот процесс могут влиять и другие факторы [23]. Эффекты влияния различных гормонов на диабетическую и недиабетическую беременность представлены в табл. 2 [29].

Таблица 2. Сводные характеристики факторов роста при нормальной недиабетической беременности, беременности на фоне СД1 и СД2 типа (по M. Higgins с соавт. (2010), с изменениями и дополнениями)

Table 2. Summary of characteristics of growth factors in normal non-diabetic pregnancy, type 1 diabetic pregnancy (T1DM) and type 2 diabetic pregnancy (according to M. Higgins et al. (2010), with changes and additions)

Гормон	Механизм действия	Беременность			
		нормальная	на фоне СД1	на фоне СД2	на фоне ГСД
ПГР	Белок секретируется плацентой, действует на ИФР, регулирует питание плаценты	ПГР прямо коррелирует с ИФР1 и массой плода	Возрастает свободный ПГР, но общий ПГР не коррелирует с макросомией	Снижение ПГР по сравнению с ПГР при недиабетической беременности	Нет разницы между недиабетической беременностью и ГСД
ИФР-1	Митогенное и анаболическое	Корреляция с массой тела плода увеличивается при макросомии	Пуповинный ИФР-1 повышается по сравнению с его уровнем в контрольной группе	Противоречивые данные	Пуповинный ИФР-1 повышается по сравнению с его уровнем в контрольной группе
ИФР-2	Дифференцировка клеток	Коррелирует с массой плаценты	Повышается по сравнению с его уровнем в контрольной группе	Повышается по сравнению с его уровнем в контрольной группе	Нет данных

Окончание табл. 2

Гормон	Механизм действия	Беременность			
		нормальная	на фоне СД1	на фоне СД2	на фоне ГСД
Белок 1, связывающий ИФР	Связывает ИФР в фосфорилированные и нефосфорилированные формы	Отрицательная корреляция с массой тела при рождении	Повышен по сравнению с его уровнем в контрольной группе, но количество фосфорилированных форм снижается	Снижается в пуповинной крови по сравнению с его уровнем в контрольной группе	Снижается в пуповинной крови по сравнению с его уровнем в контрольной группе
Белок 3, связывающий ИФР	Связывает 70–80 % ИФР	Может не коррелировать с массой тела при рождении	Повышен в пуповинной крови	Повышен в пуповинной крови	Повышен в пуповинной крови по сравнению с его уровнем в группах без диабета и СД1
Адипонектин	Является регулятором чувствительности к инсулину с обратной зависимостью	Возрастает при беременности	Нет корреляции с ожирением	Нет данных	Снижается в материнской крови и может быть маркером для ГСД
Лептин	Участвует в регуляции массы тела посредством подавления аппетита и стимуляции расхода энергии	Возрастает при беременности (увеличение в результате секреции адипоцитами и плацентой)	Нет изменений в уровне материнского лептина; пуповинный лептин увеличивается по сравнению с его уровнем в контрольной группе	Нет данных	Повышен у макросомных младенцев

Примечание. ПГР – плацентарный гормон роста, ИФР – инсулиноподобный фактор роста, ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1, ИФР-2 – инсулиноподобный фактор роста 2. Здесь и в табл. 3, 4: СД1 – сахарный диабет первого типа, СД2 – сахарный диабет второго типа, ГСД – гестационный сахарный диабет.

Оценка сердечной функции у младенцев, рожденных матерями с сахарным диабетом.

Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы у детей с врожденными пороками сердца определяются прежде всего характеристиками того или иного порока сердца. В табл. 3 представлены систематизированные данные различных исследований о влиянии СД в период беременности на частоту и характер пороков сердца новорожденного [23].

Наиболее часто встречающиеся изменения со стороны сердечно-сосудистой системы детей, не имеющих ВПС, включают гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), асимметричную гипертрофию различных отделов сердца (прежде всего межжелудочковой перегородки), а также различные функциональные нарушения сердца без наличия гипертрофии.

Определение «гипертрофическая кардиомиопатия» нередко встречается в научных статьях, посвященных влиянию СД матери в период беременности на сердце плода и новорожденного. Другие исследователи оспаривают правомерность использования данного термина в отношении детей от матерей с СД [30]. Это связано с тем, что гиперинсулинизм ассоциирован с гипертрофией сердца, но возникающие изменения не соответствуют критериям гистологических и функциональных нарушений, необходимых для постановки диагноза ГКМП. В учебных пособиях и публикациях, посвященных кардиомиопатии в детском возрасте, гиперинсулинизм также не упоминается в качестве причины развития ГКМП. Использование данного термина в литературе, вероятно, связано со схожестью эхокардиографических критериев, не дающих возможности провести различие между ГКМП и гипертрофией сердца. Однако в настоящее время нет единого мнения по данному вопросу.

Частота встречаемости гипертрофии сердца среди новорожденных, матери которых болеют СД, колеблется в широких пределах – от 13 до 44 %. Это, вероятно, является следствием разнородности с точки зрения отбора пациентов (СД1, СД2 и ГСД), степени компенсации уровня глюкозы

Таблица 3. Сведения о пороках сердца плода при сахарном диабете у матери (по N. Corrigan с соавт. (2008), с изменениями и дополнениями)
Table 3. Information about fetal heart defects in maternal diabetes mellitus (according to N. Corrigan et al. (2008), with changes and additions)

Публикация, год (страна)	Всего пациентов в исследовании	К-во детей, рожденных от матерей с СД	Пороки развития в группе детей от матерей с СД	Основные результаты исследования
Ullmo с соавт., 2006 (Швейцария)	87 женщин с СД	92	3/16 новорожденных от женщин с СД1 имели ВПС, 50 % – гипертрофию отделов сердца; 1/17 детей от женщин с СД2 имели ВПС, 25 % – гипертрофию	Наличие СД1 и СД2 несет повышенный риск развития гипертрофии сердца у плода по сравнению с ГСД
Gardiner с соавт., 2006 (Великобритания)	200 плодов	41	Снижение сократимости и увеличение толщины миокарда у диабетических плодов	Адаптивная гипертрофия сердца у детей от матерей с СД
Abu-Sulaiman, Subaish, 2004 (Саудовская Аравия)	100 новорожденных младенцев матерей с СД1	100	ОАП – 70 %, ООС – 68, гипертрофическая кардиомиопатия – 38, другие пороки – 15 %	Большое количество аномалий объясняется высоким уровнем кровного родства в регионе
Wren с соавт., 2003 (Великобритания)	192 618 живорожденных	609	3,6 % среди новорожденных от диабетических беременностей; 0,74 % – от беременностей без диабета	Пятикратное увеличение риска ВПР. Транспозиция магистральных сосудов, общий артериальный ствол и атрезия трехстворчатого клапана – распространенные аномалии
Aberg с соавт., 2001 (Швеция)	1,2 млн новорожденных	3864 с преГСД; 8688 – с ГСД	Частота пороков развития в группе преГСД – 9,5 %; в группе младенцев от женщин с ГСД – 5,7 %	Сердечно-сосудистые дефекты, пороки развития ротовой полости, позвоночника и конечностей зарегистрированы чаще у детей от матерей с преГСД; младенцы с МВПР были только в группе женщин с преГСД; в группе детей от матерей с ГСД есть подгруппа с повышенным риском, возможно, из-за наличия невыявленного ранее СД2
Loffredo с соавт., 2001 (США)	7962 младенца	4390 младенцев с сердечно-сосудистыми аномалиями; 3572 – группа контроля	Трехкратное увеличение частоты пороков сердечно-сосудистой системы у детей от женщин с преГСД	Материнский диабет в значительной степени связан с сердечно-сосудистыми мальформациями у их детей (ОШ = 4,7) и с кардиомиопатией (ОШ = 15,1), но не с obstructивными и шунтирующими дефектами
Yang с соавт., 2006 (Канада)	151 003 младенца	516	4,8 % пороков сердца при преГСД	Сердечные аномалии (дефекты сердца) – 0,4 %, ОАП – 0,8, ДМЖП – 1,9 % выявлены у 4,8 % детей от матерей с преГСД; частота у детей от недиабетических матерей – 0,8 %
Sheffield с соавт., 2002 (США)	145 196 женщин	410 (0,3 %) от матерей с преГСД; 2277 (1,6 %) – с ГСД	Врожденные пороки развития у младенцев при ГСД встречались в 4,8 % случаев, при преГСД – в 6,1 % случаев	Частота пороков развития у новорожденных от недиабетических матерей составила 1,5 %, в группе новорожденных от матерей с преГСД – 6,1 %; отмечены сердечные аномалии: ДМЖП и гипоплазия левых отделов сердца

Примечание. ВПС – врожденный порок сердца, преГСД – прегестационный сахарный диабет, ОАП – открытый артериальный проток, ООС – открытое овальное окно, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки.

Таблица 4. Частота гипертрофии сердца у младенцев матерей с диабетом (по Nina D. Paauw с соавт. (2019))

Table 4. Incidences of cardiac hypertrophy in infants of diabetic mothers (according to Nina D. Paauw et al. (2019))

Исследование	Тип диабета	Характеристика исследования	Время первой ЭХО-КГ	К-во пациентов	Гипертрофия сердца, %
Gutgesell (1980)	СД1, СД2, ГСД	Новорожденные с клиническими проявлениями и бессимптомные	≤1 неделя жизни	47	32
Sheehan (1986)	Не сообщалось	Хорошо контролируемый диабет	Не сообщалось	20	35
Deorari (1989)	СД1,2 (16 %), ГСД (84 %)	Дородовая клиника высокого риска	≤5 дней после рождения	31	26
Vural (1995)	Не сообщалось	Отделение интенсивной терапии новорожденных или неонатальное отделение	Не сообщалось	56	30
Oberhoffer (1997)	СД1 (59 %), ГСД (41 %)	Строго контролируемая диабетическая беременность	≤5 дней после рождения	104	25
Abu-Sulaiman (2004)	Инсулинозависимый СД	Центр третьего уровня оказания медицинской помощи	≤48 ч после рождения	100	38
Tan (2005)	СД1, СД2 (20 %), ГСД (50 %), нарушение толерантности к глюкозе (30 %)	Женская консультация	≤48 ч после рождения	50	13
Ullmo (2006)	СД1 (18 %), СД2 (20 %), ГСД (62 %)	Отделение перинатальной помощи	Пренатально в сочетании с постнатальным	92	13
El-Ganzouriy (2012)	СД1 (35 %), СД2 (17 %), ГСД (48 %)	Отделение интенсивной терапии новорожденных	≤48 ч после рождения	69	44

у матери, времени исследования и, что немаловажно, опыта специалиста, проводившего эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) (табл. 4) [30].

Несколько исследований продемонстрировали связь между формированием гипертрофии сердца у детей и типом материнского диабета. S. Ullmo с соавт. [31] установили, что у новорожденных детей от женщин с СД1 типа самый высокий риск развития гипертрофии миокарда, за ним следует СД2 типа и лишь незначительный процент составляют младенцы от матерей с ГСД. Кроме того, во многих исследованиях показана взаимосвязь между контролем гликемии в период беременности и частотой гипертрофии миокарда. Так, матери детей, у которых была выявлена гипертрофия сердца, имели более высокие уровни гликированного гемоглобина, чем матери детей без гипертрофии. Тем не менее вопрос об эффективности строгого гликемического контроля для предотвращения гипертрофии миокарда остается спорным. Одни исследования показывают снижение частоты осложнений за счет строгого контроля материнской гликемии [32], другие – развитие асимметричной гипертрофии различных отделов сердца даже при хорошем гликемическом контроле [32]. Это связывают с тем, что гликированный гемоглобин не всегда точно отражает степень компенсации СД, т. е. даже при наличии эпизодов гипо- и гипергликемии данный показатель может оставаться в пределах нормы. Тем не менее эпизоды гипергликемии могут запускать каскад патогенетических реакций и способствовать развитию патологических изменений в сердечно-сосудистой системе плода. В связи с этим, по мнению некоторых ученых, необходим более строгий контроль гликемии в период беременности [30].

В большинстве случаев изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у детей без пороков сердца не требуют специфической терапии, необходимы только тщательное динамическое наблюдение, контроль гликемического и волемического статусов. Лишь некоторым пациентам с нарушением диастолической функции и развившейся сердечной недостаточностью может потребоваться поддерживающая терапия. Гипертрофические изменения у младенцев от матерей с диабетом после рождения подвергаются обратному развитию, поскольку стимул для выработки инсулина исчезает и в большинстве случаев патологические изменения на ЭХО-КГ через 6 мес. после

рождения уже не обнаруживаются [32]. Но, несмотря на относительно благоприятное течение патологических изменений в сердце, имеются сообщения о случаях гибели плодов из-за гипертрофической кардиомиопатии. N. Russell с соавт. [33] сообщают, что у мертворожденных детей от матерей с диабетом сердце тяжелее (с учетом поправки на массу тела плода), чем у мертворожденных от женщин, не страдающих диабетом. Это позволяет предположить, что кардиомиопатия может играть роль в «необъяснимой» антенатальной гибели плода при диабетической беременности.

ЭХО-КГ-исследование является одним из основных методов диагностики поражения сердца у новорожденного. Из наиболее часто встречающихся изменений следует отметить увеличение толщины межжелудочковой перегородки при беременности на фоне СД по сравнению с данным показателем у здоровых новорожденных. Описаны также утолщения задней и боковой стенок левого желудочка (ЛЖ). В большинстве случаев степень гипертрофии не превышала двух сигмальных отклонений и не вызывала обструкции выходного тракта ЛЖ и нарушения контрактильности миокарда. Установлено также увеличение массы ЛЖ и соотношения массы ЛЖ/площадь поверхности тела в группе СД. Анализ сократительной функции ЛЖ не выявил значимых различий в группах пациентов от женщин с диабетом и без него [34, 35].

На сегодняшний день помимо стандартной ЭХО-КГ для оценки сердечной функции активно применяется импульсно-волновая и тканевая доплеровская визуализация. С помощью данных методов можно оценить степень систолической и диастолической дисфункции миокарда даже в отсутствие структурных нарушений. Среди параметров импульсно-волнового доплеровского сканирования чаще всего проводят оценку пиковой скорости волны E , пиковой скорости волны A и соотношения E/A для диастолического потока через митральный и трикуспидальный клапаны. Среди параметров тканевого доплера проводят измерения скорости E' , A' , соотношения E'/A' в области фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов [36]. Эти методы используются сочетанно для наиболее точной оценки функциональных нарушений. Между тем тканевый доплер позволяет выявить большее количество новорожденных с диастолической дисфункцией ЛЖ, чем традиционный импульсно-волновой доплер. Кроме того, тканевый доплер

менее подвержен влиянию частоты сердечных сокращений, что повышает точность измерений.

На рис. 2 представлен режим тканевой доплеровской визуализации [37]. Систолическая волна (S') соответствует выбросу желудочков, волна E' отражает расслабление желудочков, а волна A' – сокращение предсердий и позднее наполнение желудочков. Зубец E' является самым ранним маркером диастолической дисфункции и снижается с уменьшением степени продольного удлинения (сокращения) при различных патологических состояниях.

В большинстве описанных в литературе исследований значимых нарушений при оценке систолической функции сердца не выявлено. Однако некоторые исследователи обнаружили снижение систолической функции, особенно в группе детей с прегестационным диабетом [38]. Нарушение диастолической функции ЛЖ описано во многих исследованиях у детей от матерей с СД. С точки зрения прогностической ценности обнаружение диастолической дисфункции более важно для оценки клинической ситуации, чем просто обнаружение гипертрофии перегородки.

И. Е. Zablah с соавт. с помощью тканевого доплера провели сравнительную оценку функцио-

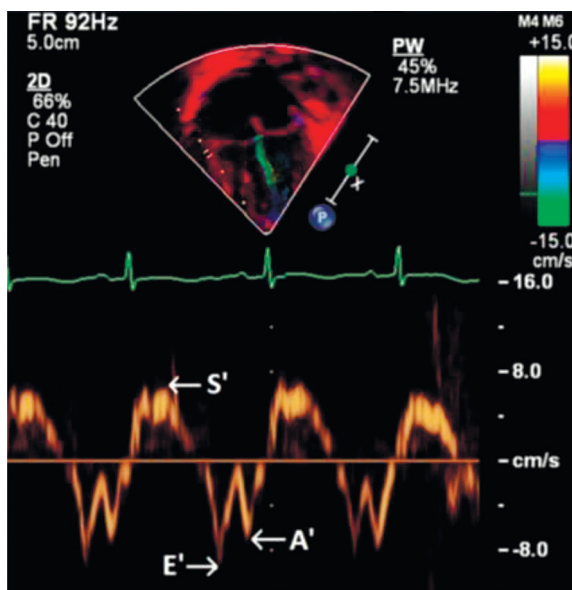


Рис. 2. Импульсно-волновая форма волны тканевого доплеровского изображения латерального отдела фиброзного кольца трикуспидального клапана (S' – систолическая скорость; E' – ранняя диастолическая скорость; A' – поздняя диастолическая скорость) (по Jenny E. Zablah с соавт. (2017))

Fig. 2. Pulsed wave tissue Doppler imaging waveform at the lateral tricuspid valve annulus (S' – systolic velocity; E' – early diastolic velocity; A' – late diastolic velocity) (according to Jenny E. Zablah et al. (2017))

нального состояния миокарда у новорожденных, матери которых болеют СД, и у здоровых новорожденных. В ходе исследования обнаружены значительно более низкие скорости S' ($p \leq 0,03$) и E' ($p < 0,001$) и более высокие соотношения E/E' ($p < 0,001$) в медиальных и латеральных отделах фиброзных колец трикуспидального и митрального клапанов. Данные изменения отражают снижение систолической и диастолической функций миокарда по сравнению с таковыми у младенцев от матерей, не страдавших СД.

В другом исследовании А. Sobeih с соавт. проведена оценка пиковой скорости волны E , пиковой скорости волны A и соотношения E/A для диастолического потока через митральный и трикуспидальный клапаны у детей, рожденных женщинами с СД, и у здоровых младенцев контрольной группы в возрасте 1 недели жизни. Были обнаружены статистически значимые более низкие значения, чем в контрольной группе, таких показателей, как скорость волны E на митральном клапане ($p < 0,001$), соотношение E/A митрального клапана ($p < 0,001$), скорость волны E трикуспидального клапана ($p = 0,001$) и соотношение E/A трикуспидального клапана ($p = 0,001$), в то время как не было существенных различий между значениями скорости A в области митрального и трикуспидального клапанов. Данные результаты свидетельствуют о нарушениях диастолического наполнения желудочков сердца [36].

А. Kozák-Bárány с соавт. [39] обнаружили, что у доношенных новорожденных из группы женщин с СД увеличилось время замедления раннего диастолического наполнения. Данный показатель был значительно снижен даже при надлежащем контроле диабета у матерей.

Результаты данных исследований подтверждают тот факт, что даже при отсутствии структурных нарушений в сердечной мышце эта группа детей может иметь различные нарушения кровотока. Требуется дальнейших многоцентровых когортных исследований изучение параметров тканевой доплеровской визуализации у младенцев от женщин с СД, так как имеющиеся в литературе исследования, как правило, представляют собой ретроспективный анализ, характеризующийся небольшим объемом выборки, а зачастую и отсутствием динамического наблюдения за детьми.

В последнее время в литературе описаны результаты исследований сердечного тропонина в качестве маркера повреждения сердечной мышцы в дополнение к ЭХО-КГ. Тропонин представляет собой ингибирующий белковый комплекс, обнаруживаемый во всех поперечнополосатых мышцах, а кардиоспецифическая изоформа тропонина I является чувствительным и специфическим маркером ишемии миокарда. В исследовании А. Когга с соавт. [40] у младенцев матерей с диабетом повышена концентрация тропонина I в плазме на второй день жизни. Авторами выявлена значимая положительная корреляция между уровнем тропонина I на второй день жизни и конечным диастолическим диаметром ЛЖ, а также диаметром межжелудочковой перегородки при ЭХО-КГ. Сердечный тропонин I является полезным биохимическим маркером для мониторинга повреждения миокарда у младенцев от матерей с диабетом. Авторы предлагают его шире использовать у данной категории новорожденных.

Еще одним возможным маркером повреждения сердца при диабетической беременности является натрийуретический пептид В-типа (англ. B-type Natriuretic Peptide (BNP)). Он представляет собой пептид из 32 аминокислот, высвобождаемый в избытке сердечными миоцитами во время стресса. BNP, высвобождаемый в виде пропептида из 108 аминокислот (proBNP), затем расщепляется на активный BNP (32 аминокислоты) и N-концевой фрагмент. Биологические функции BNP включают регуляцию объема внеклеточной жидкости и артериального давления путем увеличения натрийуреза и ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [41]. У плода BNP функционирует как вазодилатор плацентарного кровообращения. BNP, вероятно, также обеспечивает важные защитные аутокринные эффекты в сердце, подавляя фиброз и гипертрофию. В исследовании, проведенном N. E. Russell с соавт. [42], было обнаружено, что концентрация proBNP была значительно выше в пуповинной крови детей от женщин с СД1 и субоптимальным гликемическим контролем, чем в пуповинной крови детей, рожденных женщинами без СД контрольной группы. Вероятно, повышение уровня proBNP носит компенсаторный характер, направленный на предотвращение развития гипертрофических изменений в сердце. Требуются дальнейшие исследования о возможности использования BNP и proBNP в крови в качестве маркеров неонатальной кардиомиопатии у младенцев от матерей с диабетом.

Оценка отдаленного риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом. На сегодняшний день в литературе описано небольшое количество исследований, отражающих отдаленные эффекты внутриутробной гипергликемии. Среди них наиболее крупным является проспективное популяционное когортное исследование, проводившееся на протяжении 40 лет в Дании (1977–2016 гг.). В исследование были включены 2 432 000 живорожденных детей без врожденных пороков сердца. За период наблюдения было выявлено, что у потомков матерей с диабетом общая частота ранних сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила 29 % (отношение рисков (ОР) = 1,29 (95 % доверительный интервал (ДИ) – 1,21–1,37), а среди детей, не подверженных материнскому диабету в возрасте до 40 лет, – 13,07 %. Как прегестационный диабет (ОР = 1,34 (95 % ДИ – 1,25–1,43)), так и гестационный диабет (ОР = 1,19 (95 % ДИ – 1,07–1,32)) были связаны с увеличением частоты ССЗ заболеваний у потомства. Наблюдалась повышенная частота следующих ССЗ: сердечная недостаточность (ОР = 1,45 (95 % ДИ – 0,89–2,35)), гипертоническая болезнь (ОР = 1,78 (95 % ДИ – 1,50–2,11)), тромбоз глубоких вен (ОР = 1,82 (95 % ДИ – 1,38–2,41)) и тромбоз легочной артерии (ОР = 1,91 (95 % ДИ – 1,31–2,80)). Повышенная частота ССЗ наблюдалась в разных возрастных группах [43].

Поздний риск ССЗ у детей, рожденных от матерей, беременность которых протекала на фоне СД, может быть связан с прямым воздействием внутриутробной метаболической среды на развивающуюся сосудистую сеть. Вызванные гипергликемией окислительный стресс и воспаление, вероятно, являются виновниками сосудистого повреждения у плода женщины с СД и могут привести к стойкой дисрегуляции паттернов экспрессии сосудистых генов через эпигенетические механизмы (рис. 3) [44].

Этот факт подтвержден рядом исследований, в которых показана роль окислительного стресса и опосредованной метилированием регуляции транскрипции в фенотипическом программировании сосудистых клеток, полученных из крови пуповины. Эти данные подчеркивают опосредованные глюкозой изменения метилирования как потенциальные механизмы развития эндотелиальной дисфункции у потомства животных, подвергшихся пренатальной гипергликемии. Результаты исследований на животных [45] также указывают на аномалии сосудистой реактивности и повышенный риск гипертонии и сердечно-сосудистой дисфункции у потомков диабетических крыс. Таким образом, внутриутробное воздействие гипергликемии может запрограммировать провоспалительный сосудистый фенотип, который предрасполагает к сосудистой дисфункции и повышению частоты ССЗ [44].

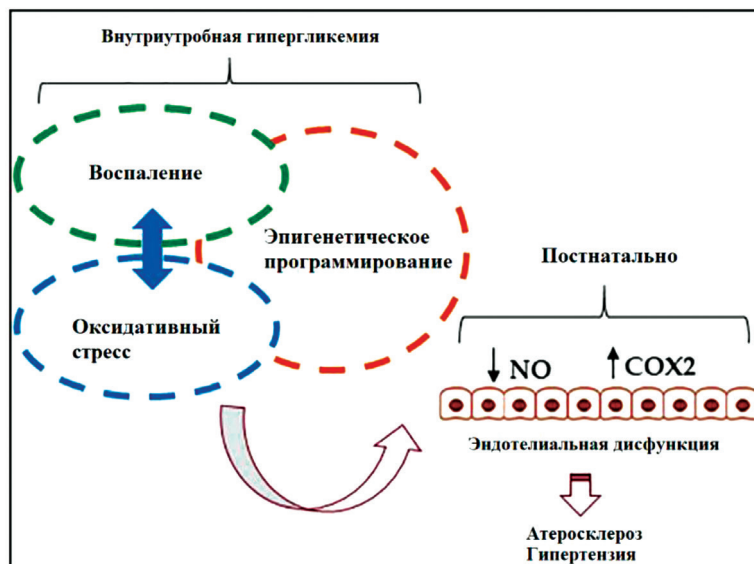


Рис. 3. Механизмы, связывающие гестационный сахарный диабет с сосудистой дисфункцией у потомства (по Nada A. Sallam с соавт. (2018))

Fig. 3. Mechanisms linking gestational diabetes mellitus to vascular dysfunction in the offspring (according to Nada A. Sallam et al. (2018))

Заклучение. В заключение следует подчеркнуть, что частота СД среди беременных на протяжении последних десятилетий постоянно растет. Исследователи сходятся во мнении, что в ближайшие годы эта тенденция сохранится, прежде всего из-за увеличения распространенности ожирения в мире. Учитывая, что гипергликемия в период беременности подвергает плод высокому риску формирования врожденных пороков развития (в первую очередь сердечно-сосудистой системы), а также вызывает различные структурные и функциональные сердечные аномалии, усилия акушеров и неонатологов должны быть сосредоточены, с одной стороны, на строгом гликемическом контроле в период беременности, с другой – на раннем выявлении не только структурных, но и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы. В этой связи представляется целесообразным проведение обязательного ЭХО-КГ-исследования с доплеровской оценкой кровотока всем новорожденным от матерей с СД, а также разработка стандартов динамического наблюдения этой группы детей, так как появляется все больше исследований, свидетельствующих об отдаленных рисках ССЗ у данной категории младенцев.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, suppl. 1. – P. 81–90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
2. Jones, L. V. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes [Electronic resource] // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019. – Mode of access: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009613.pub4/>. – Date of access: 18.10.2020.
3. Macintosh, M. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study / M. C. M. Macintosh [et al.] // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333, N 7560. – Art. 177. <https://doi.org/10.1136/bmj.38856.692986.AE>
4. Roglic, G. WHO Global report on diabetes: a summary [Electronic resource] // World Health Organization. – Mode of access: <https://www.ijncd.org/text.asp?2016/1/1/3/184853/>. – Date of access: 18.10.2020.
5. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996–2010 / D. S. Feig [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, N 6. – P. 1590–1596. <https://doi.org/10.2337/dc13-2717>
6. Ferrara, A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective / A. Ferrara // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, suppl. 2. – P. S141–S146. <https://doi.org/10.2337/dc07-s206>
7. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U. S., 1994–2004 / S. S. Albrecht [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, N 4. – P. 768–773. <https://doi.org/10.2337/dc09-1801>
8. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy / L. Guariguata [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Practice*. – 2014. – Vol. 103, N 2. – P. 176–185. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.003>
9. Improvement in pregnancy-related outcomes in the offspring of diabetic mothers in Bavaria, Germany, during 1987–2007 / A. Beyerlein [et al.] // *Diabet Med*. – 2010. – Vol. 27, N 12. – P. 1379–1384. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03109.x>
10. Lipscombe, L. L. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995–2005: a population-based study / L. L. Lipscombe, J. E. Hux // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369, N 9563. – P. 750–756. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60361-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60361-4)
11. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis / M. Balsells [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2009. – Vol. 94, N 11. – P. 4284–4291. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1231>
12. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998–2002 / A. W. Shand [et al.] // *Diabet Med*. – 2008. – Vol. 25, N 6. – P. 708–715. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02431.x>
13. Wren, C. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers / C. Wren // *Heart*. – 2003. – Vol. 89, N 10. – P. 1217–1220. <https://doi.org/10.1136/heart.89.10.1217>
14. Ray, J. G. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis / J. G. Ray, T. E. O'Brien, W. S. Chan // *QJM*. – 2001. – Vol. 94, N 8. – P. 435–444. <https://doi.org/10.1093/qjmed/94.8.435>
15. Socioeconomic correlation of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes in large population of women between 1995–2005 / A. Vibeke [et al.] // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31, N 12. – P. 2288–2293. <https://doi.org/10.2337/dc08-1038>
16. Speckle tracking and myocardial tissue imaging in infant of diabetic mother with gestational and pregestational diabetes / M. Al-Biltagi [et al.] // *Pediatr. Cardiol*. – 2015. – Vol. 36, N 2. – P. 445–453. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-1033-0>
17. Pauliks, L. B. The effect of pregestational diabetes on fetal heart function / L. B. Pauliks // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 13, N 1. – P. 67–74. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.988141>
18. Gibb, A. A. Metabolic coordination of physiological and pathological cardiac remodeling / A. A. Gibb, B. G. Hill // *Circ. Res*. – 2018. – Vol. 123, N 1. – P. 107–128. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312017>
19. Maillet, M. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players / M. Maillet, J. H. van Berlo, J. D. Molkentin // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. – 2013. – Vol. 14, N 1. – P. 38–48. <https://doi.org/10.1038/nrm3495>
20. Young, M. E. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: part II: potential mechanisms / M. E. Young, P. McNulty, H. Taegtmeyer // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, N 15. – P. 1861–1870. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000012467.61045.87>

21. Eriksson, U. J. Diabetes and embryonic malformations. Role of substrate-induced free-oxygen radical production for dysmorphogenesis in cultured rat embryos / U. J. Eriksson, L. A. H. Borg // *Diabetes*. – 1993. – Vol. 42, N 3. – P. 411–419. <https://doi.org/10.2337/diab.42.3.411>
22. Kumar, S. D. Maternal diabetes induces congenital heart defects in mice by altering the expression of genes involved in cardiovascular development / S. D. Kumar, S. T. Dheen, S. S. Tay // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2007. – Vol. 6. – Art. 34. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-6-34>
23. Corrigan, N. Fetal Cardiac Effects of Maternal Hyperglycemia During Pregnancy / N. Corrigan, D. P. Brazil, F. McAuliffe // *Birth Defects Res. Pt. A: Clin. Mol. Terat.* – 2009. – Vol. 85, N 6. – P. 523–530. <https://doi.org/10.1002/bdra.20567>
24. Farrar, D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges / D. Farrar // *Int. J. Women's Health*. – 2016. – Vol. 8. – P. 519–527. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S102117>
25. Fetal myocardial deformation in maternal diabetes mellitus and obesity / A. Kulkarni [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 49, N 5. – P. 630–636. <https://doi.org/10.1002/uog.15971>
26. Schulze, C. Lipid use and misuse by the heart / C. Schulze, K. Drosatos, I. J. Goldberg // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118, N 11. – P. 1736–1751. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.306842>
27. Markers of maternal and infant metabolism are associated with ventricular dysfunction in infants of obese women with type 2 diabetes / W. T. Cade [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2017. – Vol. 82, N 5. – P. 768–775. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.140>
28. Jensen, M. D. Insulin dose response analysis of free fatty acid kinetics / M. D. Jensen, S. Nielsen // *Metabolism*. – 2007. – Vol. 56, N 1. – P. 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.08.022>
29. Higgins, M. A Review of maternal and fetal growth factors in diabetic pregnancy / M. Higgins, F. Mc. Auliffe // *Curr. Diab. Rev.* – 2010. – Vol. 6, N 2. – P. 116–125. <https://doi.org/10.2174/157339910790909431>
30. Neonatal cardiac hypertrophy: the role of hyperinsulinism – a review of literature / N. D. Paauw [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 179, N 1. – P. 39–50. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03521-6>
31. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study / S. Ullmo [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, N 11. – P. 1319–1325. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl416>
32. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism / R. Oberhoffer [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 1997. – Vol. 156, N 4. – P. 262–265. <https://doi.org/10.1007/s004310050596>
33. Cardiomyopathy and cardiomegaly in stillborn infants of diabetic mothers / N. E. Russell [et al.] // *Pediatr. Development. Pathol.* – 2008. – Vol. 11, N 1. – P. 10–14. <https://doi.org/10.2350/07-05-0277.1>
34. Ивашкевич, А. Б. Характеристика состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с сахарным диабетом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / А. Б. Ивашкевич ; Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2012. – 20 с.
35. Лысенко, С. Н. Особенности формирования диабетической фетопатии: диагностика и оптимизация акушерской тактики : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / С. Н. Лысенко ; Моск. обл. науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии. – М., 2019. – 48 с.
36. Sobeih, A. A. Assessment of cardiac diastolic function in infants of diabetic mothers using tissue Doppler echocardiography / A. A. Sobeih, M. A. Sakr, R. K. Abolmaaty // *Egypt Pediatric Association Gaz.* – 2020. – Vol. 68. – Art. 10. <https://doi.org/10.1186/s43054-020-00021-3>
37. Subclinical decrease in myocardial function in asymptomatic infants of diabetic mothers: a tissue doppler study / J. E. Zablath [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2017. – Vol. 38, N 4. – P. 801–806. <https://doi.org/10.1007/s00246-017-1584-y>
38. Speckle tracking and myocardial tissue imaging in infant of diabetic mother with gestational and pregestational diabetes / M. Al-Biltagi [et al.] // *Pediatr. Cardiol.* – 2015. – Vol. 36, N 2. – P. 445–453. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-1033-0>
39. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control / A. Kozák-Bárány [et al.] // *Early Human Development*. – 2004. – Vol. 77, N 1–2. – P. 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2003.11.006>
40. Cardiac troponin I levels and its relation to echocardiographic findings in infants of diabetic mothers / A. Korraa [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 38. – Art. 39. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-38-39>
41. De Lemos, J. A. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease / J. A. de Lemos, D. K. McGuire, M. H. Drazner // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362, N 9380. – P. 316–322. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13976-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13976-1)
42. Troponin T and pro-B-type natriuretic peptide in fetuses of type 1 diabetic mothers / N. E. Russell [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32, N 11. – P. 2050–2055. <https://doi.org/10.2337/dc09-0552>
43. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up / Yu. Yongfu [et al.] // *BMJ*. – 2019. – Vol. 367. – Art. I6398. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6398>
44. Programming of vascular dysfunction in the intrauterine milieu of diabetic pregnancies / N. A. Sallam [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, N 11. – Art. 3665. <https://doi.org/10.3390/ijms19113665>
45. In utero exposure to maternal diabetes is associated with early abnormal vascular structure in offspring / A. Dib [et al.] // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 350. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00350>

References

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2014, vol. 37, suppl. 1, pp. 81–90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
2. Jones L. V. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009613.pub4/> (accessed 18 October 2020).

3. Macintosh M. C. M., Fleming K. M., Bailey J. A., Doyle P., Modder J., Acolet D., Golightly S., Miller A. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: populationbased study. *BMJ*, 2006, vol. 333, no. 7560, art. 177. <https://doi.org/10.1136/bmj.38856.692986.AE>
4. Roglic G. WHO Global report on diabetes: a summary. *World Health Organization*. Available at: <https://www.ijncd.org/text.asp?2016/1/1/3/184853/> (accessed 18 October 2020).
5. Feig D., Hwee J., Shah B. R., Booth G. L., Bierman A. S., Lipscombe L. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996–2010. *Diabetes Care*, 2014, vol. 37, no. 6, pp. 1590–1596. <https://doi.org/10.2337/dc13-2717>
6. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care*, 2007, vol. 30, suppl. 2, pp. S141–S146. <https://doi.org/10.2337/dc07-s206>
7. Albrecht S. S., Kuklina E. V., Bansil P., Jamieson D. J., Whiteman M. K., Kourtis A. P., Posner S. F., Callaghan W. M. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U. S., 1994–2004. *Diabetes Care*, 2010, vol. 33, no. 4, pp. 768–773. <https://doi.org/10.2337/dc09-1801>
8. Guariguata L., Linnenkamp U., Beagley J., Whiting D. R., Cho N. H. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2014, vol. 103, no. 2, pp. 176–185. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.003>
9. Beyerlein A., von Kries R., Hummel M., Schiessl B., Giani G., Icks A. Improvement in pregnancy-related outcomes in the offspring of diabetic mothers in Bavaria, Germany, during 1987–2007. *Diabetic Medicine*, 2010, vol. 27, no. 12, pp. 1379–1384. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03109.x>
10. Lipscombe L. L., Hux J. E. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995–2005: a population-based study. *Lancet*, 2007, vol. 369, no. 9563, pp. 750–756. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60361-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60361-4)
11. Balsells M., Garcia-Patterson A., Gich I., Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, vol. 94, no. 11, pp. 4284–4291. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1231>
12. Shand A. W., Bell J. C., McElduff A., Morris J., Roberts C. L. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus: a population-based study in New South Wales, Australia, 1998–2002. *Diabetic Medicine*, 2008, vol. 25, no. 6, pp. 708–715. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02431.x>
13. Wren C. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*, 2003, vol. 89, no. 10, pp. 1217–1220. <https://doi.org/10.1136/heart.89.10.1217>
14. Ray J. G., O'Brien T. E., Chan W. S. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM*, 2001, vol. 94, no. 8, pp. 435–444. <https://doi.org/10.1093/qjmed/94.8.435>
15. Vibeke A., van der Ploeg H. P., Cheung N. W., Huxley R. R., Bauman A. E. Socioeconomic correlation of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes in large population of women between 1995–2005. *Diabetes Care*, 2008, vol. 31, no. 12, pp. 2288–2293. <https://doi.org/10.2337/dc08-1038>
16. Al-Biltagi M., Tolba O. A., Rowisha M. A., Mahfouz A., Elewa M. A. Speckle tracking and myocardial tissue imaging in infant of diabetic mother with gestational and pregestational diabetes. *Pediatric Cardiology*, 2015, vol. 36, no. 2, pp. 445–453. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-10330>
17. Pauliks L. B. The effect of pregestational diabetes on fetal heart function. *Diabetes Care*, 2015, vol. 13, no. 1, pp. 67–74. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.988141>
18. Gibb A. A., Hill B. G. Metabolic coordination of physiological and pathological cardiac remodeling. *Circulation Research*, 2018, vol. 123, no. 1, pp. 107–128. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312017>
19. Maillet M., van Berlo J. H., Molkentin J. D. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2013, vol. 14, no. 1, pp. 38–48. <https://doi.org/10.1038/nrm3495>
20. Young M. E., McNulty P., Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: part II: potential mechanisms. *Circulation*, 2002, vol. 105, no. 15, pp. 1861–1870. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000012467.61045.87>
21. Eriksson U. J., Borg L. A. H. Diabetes and embryonic malformations. Role of substrate-induced free-oxygen radical production for dysmorphogenesis in cultured rat embryos. *Diabetes*, 1993, vol. 42, no. 3, pp. 411–419. <https://doi.org/10.2337/diab.42.3.411>
22. Kumar S. D., Dheen S. T., Tay S. S. Maternal diabetes induces congenital heart defects in mice by altering the expression of genes involved in cardiovascular development. *Cardiovascular Diabetology*, 2007, vol. 6, art. 34. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-6-34>
23. Corrigan N., Brazil D. P., McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2009, vol. 85, no. 6, pp. 523–530. <https://doi.org/10.1002/bdra.20567>
24. Farrar D. Hyperglycemia in pregnancy: prevalence, impact, and management challenges. *International Journal of Women's Health*, 2016, vol. 8, pp. 519–527. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S102117>
25. Kulkarni A., Li L., Craft M., Nanda M., Lorenzo J. M., Danford D., Kutty S. Fetal myocardial deformation in maternal diabetes mellitus and obesity. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2017, vol. 49, no. 5, pp. 630–636. <https://doi.org/10.1002/uog.15971>
26. Schulze C., Drosatos K., Goldberg I. J. Lipid use and misuse by the heart. *Circulation Research*, 2016, vol. 118, no. 11, pp. 1736–1751. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.306842>
27. Cade W. T., Levy P., Tinus R., Patel M. D., Choudhry S., Holland M. R., Singh G. K., Cahill A. G. Markers of maternal and infant metabolism are associated with ventricular dysfunction in infants of obese women with type 2 diabetes. *Pediatric Research*, 2017, vol. 82, no. 5, pp. 768–775. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.140>
28. Jensen M. D., Nielsen S. Insulin dose response analysis of free fatty acid kinetics. *Metabolism*, 2007, vol. 56, no. 1, pp. 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.08.022>

29. Higgins M., Auliffe F. Mc. A review of maternal and fetal growth factors in diabetic pregnancy. *Current Diabetes Reviews*, 2010, vol. 6, no. 2, pp. 116–125. <https://doi.org/10.2174/157339910790909431>
30. Paauw N. D., Stegeman R., de Vroede M., Termote J. U. M., Freund M. W., Breur J. M. P. J. Neonatal cardiac hypertrophy: the role of hyperinsulinism – a review of literature. *European Journal of Pediatrics*, 2020, vol. 179, no. 1, pp. 39–50. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03521-6>
31. Ullmo S., Vial Y., di Bernardo S., Roth-Kleiner M., Mivelaz Y., Sekarski N., Ruiz J., Meijboom E. J. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *European Heart Journal*, 2007, vol. 28, no. 11, pp. 1319–1325. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl416>
32. Oberhoffer R., Högel J., Stoz F., Kohne E., Lang D. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. *European Journal of Pediatrics*, 1997, vol. 156, no. 4, pp. 262–265. <https://doi.org/10.1007/s004310050596>
33. Russell N. E., Holloway P., Quinn S., Foley M., Kelehan P., McAuliffe F. Cardiomyopathy and cardiomegaly in stillborn infants of diabetic mothers. *Pediatric and Developmental Pathology*, 2008, vol. 11, no. 1, pp. 10–14. <https://doi.org/10.2350/07-05-0277.1>
34. Ivashkevich A. B. *Characteristics of the state of the cardiovascular system in newborns from mothers with diabetes mellitus*. Abstract of Ph. D. diss. Minsk, 2012. 20 p. (in Russian).
35. Lysenko S. N. *Features of the formation of diabetic fetopathy: diagnosis and optimization of obstetric tactics*. Abstract of Ph. D. diss. Moscow, 2019. 48 p. (in Russian).
36. Sobeih A. A., Sakr M. A., Abolmaaty R. K. Assessment of cardiac diastolic function in infants of diabetic mothers using tissue Doppler echocardiography. *Egypt Pediatric Association Gaz*, 2020, vol. 68, art. 10. <https://doi.org/10.1186/s43054-020-00021-3>
37. Zablah J. E., Gruber D., Stoffels G., Cabezas E. G., Hayes D. A. Subclinical decrease in myocardial function in asymptomatic infants of diabetic mothers: a tissue doppler study. *Pediatric Cardiology*, 2017, vol. 38, no. 4, pp. 801–806. <https://doi.org/10.1007/s00246-017-1584-y>
38. Al-Biltagi M., Tolba O. A., Rowisha M. A., Mahfouz A., Elewa M. A. Speckle tracking and myocardial tissue imaging in infant of diabetic mother with gestational and pregestational diabetes. *Pediatric Cardiology*, 2015, vol. 36, no. 2, pp. 445–453. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-1033-0>
39. Kozák-Bárány A., Jokinen E., Kero P., Tuominen J., Rönnemaa T., Välimäki I. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. *Early Human Development*, 2004, vol. 77, no. 1–2, pp. 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2003.11.006>. PMID: 15113627
40. Korraa A., Ezzat M. H., Bastawy M., Aly H., El-Mazaryand A.-A., El-Aziz L. A. Cardiac troponin I levels and its relation to echocardiographic findings in infants of diabetic mothers. *Italian Journal of Pediatrics*, 2012, vol. 38, art. 39. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-38-39>
41. De Lemos J. A., McGuire D. K., Drazner M. H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*, 2003, vol. 362, no. 9380, pp. 316–322. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13976-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13976-1)
42. Russell N. E., Higgins M. F., Amaruso M., Foley M., McAuliffe F. M. Troponin T and pro-B-type natriuretic peptide in fetuses of type 1 diabetic mothers. *Diabetes Care*, 2009, vol. 32, no. 11, pp. 2050–2055. <https://doi.org/10.2337/dc09-0552>
43. Yu Yongfu, Arah O. A., Liew Z., Cnattingius S., Olsen J., Sørensen H. T. [et al.]. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up. *BMJ*, 2019, vol. 367, art. I6398. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6398>
44. Sallam N. A., Palmgren V. A. C., Singh R. D., John C. M., Thompson J. A. Programming of vascular dysfunction in the intrauterine milieu of diabetic pregnancies. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, vol. 19, no. 11, art. 3665. <https://doi.org/10.3390/ijms19113665>
45. Dib A., Payen C., Bourreau J., Munier M., Grimaud L., Fajloun Z., Loufrani L., Henrion D., Fassot C. In utero exposure to maternal diabetes is associated with early abnormal vascular structure in offspring. *Frontiers in Physiology*, 2018, vol. 9, art. 350. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00350>

Информация об авторах

Прилуцкая Вероника Анатольевна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: 2489861@rambler.ru

Сукало Александр Васильевич – академик, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: childill1@bsmu.by

Деркач Татьяна Александровна – клин. ординатор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dr.tatyanaderkach@gmail.com

Information about the authors

Veronika A. Prylutska – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: 2489861@rambler.ru

Alexander V. Sukalo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: childill1@bsmu.by

Tatiana A. Dzerkach – Clinical resident. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dr.tatyanaderkach@gmail.com