



Гликолизированный гемоглобин как маркёр гипергликемических состояний у матерей в III триместре беременности и риска перинатальной патологии у новорождённых

П.Г. Зарифова, Д.С. Додхоев

НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ РТ;
кафедра детских болезней №1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Нами определён уровень гликолизированного гемоглобина (HbA1c) в пуповинной крови у 36 новорождённых от матерей, имевших факторы риска по развитию сахарного диабета, которым по различным причинам во время беременности тест на толерантность к глюкозе не производился. Выявлено, что у новорождённых от матерей, имевших уровень гликолизированного гемоглобина выше 6%, макросомия встречалась в 4 раза чаще, асфиксия – в 5 раз, поражения ЦНС – в 2 раза, гипогликемия – в 4 раза чаще по сравнению с новорождёнными, имевшими уровень HbA1c в пределах нормы. Установлена достоверная прямая корреляционная связь между уровнем гликолизированного гемоглобина пуповинной крови и антропометрическими показателями новорождённого (масса, рост, коэффициент отношения окружности головы к окружности груди), а также достоверная обратная корреляционная связь гликолизированного гемоглобина с уровнем гликемии новорождённого в первые 2 часа после рождения ($r = -0,4$; $p < 0,001$), что является косвенным показателем преходящих умеренных гипергликемических состояний во время беременности.

Ключевые слова: новорождённый, гликолизированный гемоглобин, макросомия, гипогликемия, гестационный диабет

АКТУАЛЬНОСТЬ. В последние годы наблюдается высокий рост числа больных сахарным диабетом (СД) во всех странах, что представляет собой важную медико-социальную проблему современного общества [10]. Таджикистан относится к числу стран, где СД представляет серьёзную проблему для общества и государства в целом. Ежегодно, по имеющимся данным, в Таджикистане регистрируется до 500 новых случаев заболевания и отмечается дальнейшая тенденция к росту заболеваемости СД в стране [6].

Особую проблему представляет своевременное выявление женщин с гестационным сахарным диабетом, а также разработка эффективного скрининга путём выделения и обследования групп повышенного риска. Хотя для гестационного сахарного диабета (ГСД) характерно нерезкое нарушение углеводного обмена, которое может быть не распознано во время беременности, тем не менее, даже незначительная гипергликемия может негативно отразиться на состоянии здоровья плода и новорождённого.

Проблема перинатальной патологии, обусловленной сахарным диабетом у матерей, остаётся одной из актуальнейших в акушерстве и педиатрии [2,11,12].

Известно, что своевременно невыявленный и неадекватно леченный ГСД является фактором риска повышения перинатальной заболеваемости и смертности. Перинатальная смертность и заболеваемость новорождённых при этой патологии примерно в 5 раз выше, а ранняя неонатальная смертность в 5-8 раз превышает соответствующий показатель в общей популяции [3,5].

Одним из показателей нарушения углеводного обмена является повышение уровня гликолизированного гемоглобина в крови. Определение уровня гликолизированного гемоглобина в эритроцитах у новорождённых позволяет судить об уровне гликемии у их матерей в последнем триместре беременности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить уровень гликолизированного гемоглобина в эритроцитах детей, родившихся от матерей с факторами риска по развитию гестационного сахарного диабета и сопоставить его уровень с особенностями адаптации новорождённых в раннем неонатальном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Научная работа проводилась в НИИ акушерства, гинекологии и перина-



тологии МЗ РТ, на базе кафедры детских болезней №1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино и в лаборатории Республиканского эндокринологического центра. Исследование проводили у 36 женщин, имевших факторы риска по развитию сахарного диабета и их новорождённых детей.

С целью выявления гипергликемии у матери в последние 3 месяца беременности определяли гликолизированный гемоглобин (HbA1c) в пуповинной крови новорождённых.

В пробирку, предназначенную для отбора образцов крови, вносили 0,2 мл антикоагулянта и 0,2 мл крови. Перемешав и дав отстояться, отбирали 0,02 мл эритроцитарной массы и переносили в пробирку, содержащую 0,2 мл гемолитика. Затем перемешивали и ждали 5-10 мин. до прозрачного состояния. Содержание гликогемоглобина рассчитывали по формуле:

$$\text{HbA1c (\%)} = \frac{\text{ОП(Б)} \times 100}{\text{ОП(Б)} + 2,07 \times \text{ОП(А)}} \times 0,83 + 2,2$$

где: ОП (Б) – оптическая плотность фракции Б
ОП (А) – оптическая плотность фракции А
2,07 – пересчётный коэффициент оптической плотности фракции А (соотношение объема фракции А равной 6,2 мл и фракции Б равной 3,0 мл)
100 – пересчётный коэффициент для вычисления фракции Hb1c из общего содержания гемоглобина и гликогемоглобина. Нормальный уровень гликогемоглобина считается 4,6 - 6,0%.

16 новорождённых, у которых уровень гликолизированного гемоглобина был выше нормальных показателей, составили основную группу, 20 новорождённых, у которых этот показатель был в пределах нормы, составили контрольную группу.

Всем новорождённым произвели антропометрические измерения по стандартной методике и определили в периферической крови уровень гликемии в первые 2 ч. после рождения (глюкометром Ассу Сес Го фирмы Роше, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Удельный вес факторов риска развития диабета у матерей исследуемых детей представлен в таблице 1. Как видно из представленных данных, наиболее часто встречались такие факторы риска, как ожирение 52,7% и крупный плод в анамнезе 41,6%.

Распределение матерей исследуемых детей по месту жительства показало, что жительниц города было 58,3% (21), жительниц села – 41,6% (15). Первородящих было 30,5% (11), повторнородящих – 52,7% (19) и многорожавших – 16,6% (6).

Среди экстрагенитальной патологии у матерей исследованных детей наиболее часто встречались ожирение - 52,7% (19) случаев, анемия лёгкой степени – 38,8% (14), заболевания щитовидной железы – 33,3% (12), хронический пиелонефрит – 19,4% (7), варикозная болезнь – 11,1% (4) случаев.

Беременность была осложнена угрозой прерывания у 25% (9) женщин, ОРВИ – у 36,1% (13), многоводием – у 16,6% (6) женщин. Роды осложнились преждевременным излитием околоплодных вод в 16,6% (6) случаев, обвитием пуповины вокруг шеи плода – в 22,2% (8) случаев, внутриутробной гипоксией плода – в 27,7% (10) случаев, слабостью родовой деятельности – в 5,5% (2) случаев, дистоцией плечиков – в 5,5% (2) случаев.

Из анамнеза предыдущих беременностей и родов отмечались самопроизвольные выкидыши в 11,1% (4) случаев, мёртворождение – в 8,3% (3) случаев, рождение крупных плодов – в 41,1% (15) случаев. Отягощённый наследственный анамнез по сахарному диабету отмечался в 16,6% (6) случаев.

Исследуемые дети родились от срочных родов в 88,8% (32) случаев, от запоздалых – в 11,1% (4) случаев. Роды закончились через естественные родовые пути у 94,4% (34) женщин, из них вакуум-экстракция была произведена у 11,1% (4). Абдоминальное родоразрешение было произведено у 5,5% (2) женщин по причине клинически узкого таза.

ТАБЛИЦА 1. ФАКТОРЫ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ДИАБЕТА У ОБСЛЕДОВАННОЙ ГРУППЫ ЖЕНЩИН (N=36)

Факторы риска	Абс.	P±m _{pr} , %
Ожирение	19	52,7±8,32
Крупные плоды в анамнезе	15	41,6±8,21
Отягощённый наследственный анамнез по СД	6	16,6±6,21
Многоводие при данной беременности	6	16,6±6,21
Возраст старше 30	6	16,6±6,21
Самопроизвольные выкидыши	4	11,1±5,23

ТАБЛИЦА 2. АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП НОВОРОЖДЁННЫХ

Параметры	Группы	Основная (n=16)	Контрольная (n= 20)
Средняя масса		4311±102***	3791±98,4
Средний рост		54,3±0,32**	52,5±0,34
Средняя окружность головы		35,8±0,22*	35,1±0,24
Средняя окружность груди		36±0,36***	34,4±0,33
Коэфф. окр. головы / окр. груди		0,97±0,005***	1,015±0,001

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группой.

Всем новорождённым при рождении в пуповинной крови определяли содержание гликолизированного гемоглобина. Уровень гликолизированного гемоглобина в пуповинной крови у новорождённых в среднем был $5,6 \pm 0,15\%$. Средняя масса тела новорождённых составила 3969 ± 82 г, средний рост – $53,1 \pm 0,28$ см. Среднее значение окружности груди составило $34,9 \pm 0,21$ см, в связи с этим средний коэффициент голова/грудь – $0,99 \pm 0,004$ (норма – 1,02).

У детей основной группы средний уровень гликолизированного гемоглобина составил $6,6 \pm 0,1\%$, тогда как у детей контрольной группы этот показатель был значительно ниже – $4,9 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$).

Дальнейший анализ полученных результатов показал, что у детей основной группы в $93,7 \pm 6,05\%$ (15) случаев (табл. 2) масса тела при рождении была выше 4000 г, в контрольной группе таких детей было всего $25 \pm 9,7\%$ (5) случаев ($p < 0,001$), что свидетельствует о том, что у матерей этих детей в последнем триместре беременности были эпизоды гипергликемии, которые не корригировались, причём, таких женщин в основной группе было значительно больше.

Гипергликемические состояния у матерей стали причиной изменения антропометрических показателей. Как видно из таблицы 2 средний вес, средний рост, средняя окружность головы и груди у новорождённых основной группы значительно превышали таковые показатели в контрольной группе. Напротив, коэффициент отношения окружности головы к окружности груди основной группы снижался по сравнению с данным показателем контрольной группы, что говорит об увеличении подкожно-жирового слоя вследствие длительного гиперинсулинизма, который формируется из-за высокого уровня сахара в организме матери во время беременности.

Кроме того известно, что дети с диабетической фетопатией часто рождаются с гипоксией и асфиксией. И, действительно, среди детей основной группы 3 новорождённых родились с умеренной асфиксией

(оценка по шкале Апгар 5/7 баллов) и один новорождённый с тяжелой асфиксией (оценка по шкале Апгар 3/6 баллов). В то же время в контрольной группе умеренная асфиксия была только у одного ребёнка (оценка по шкале Апгар 6/7 баллов).

Несмотря на то, что в основной группе всего 4 новорождённых родились с асфиксией, поражение ЦНС было диагностировано у 7 ($43,7 \pm 12,4\%$), что свидетельствует о том, что эти дети развивались в неблагоприятных условиях внутриутробного развития. В контрольной группе таких новорождённых было 4 ($20 \pm 8,9\%$), что значительно меньше ($p < 0,05$), чем в основной группе. При этом необходимо отметить, что лёгкое поражение ЦНС было у 4 новорождённых контрольной группы и 5 детей основной группы, тогда как поражение ЦНС средней тяжести встречалось только у 2-х новорождённых основной группы. У всех детей основной и контрольной группы лёгкое поражение ЦНС проявлялось в виде синдрома нервно-рефлекторного возбуждения. У 2-х детей основной группы, у которых поражения ЦНС были средней тяжести, отмечался синдром угнетения ЦНС (общая вялость, быстрое угасание рефлексов, пониженный мышечный тонус, вялость сосательного рефлекса).

Наряду с неврологической симптоматикой у одного ребёнка из основной группы была дыхательная недостаточность, которая купировалась ко 2 дню жизни.

Причиной неврологических изменений и дыхательной недостаточности может быть гипогликемия, которая, как правило, проявляется у детей, рождённых от матерей с сахарным диабетом в период острой адаптации. Так, в основной группе в первые 2 часа жизни гипогликемия отмечалась у 11 ($68,5 \pm 11,5\%$) новорождённых, в то же время среди детей контрольной группы было только у 3 ($15 \pm 7,9\%$), что значительно ниже ($p < 0,05$). При этом средний уровень гликемии у детей основной группы был значительно ниже, чем у детей контрольной группы ($2,5 \pm 0,06$ ммоль/л и $3,03 \pm 0,09$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$).



Учитывая, что гипергликемическое состояние матерей в III триместре беременности в различной степени стало причиной постнатальных осложнений у детей, мы решили проследить зависимость некоторых постнатальных параметров от уровня гликолизированного гемоглобина, как показателя этих гипергликемических состояний. В качестве постнатальных параметров мы взяли уровень гликемии через 2 часа после рождения и антропометрические данные (табл.3).

ТАБЛИЦА 3. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ КРИТЕРИЯМИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ И ГЛИКОЛИЗИРОВАННЫМ ГЕМОГЛОБИНОМ

Параметры	HbA1c	p
Гликемия	-0,41	<0,001
Масса	0,49	<0,001
Рост	0,46	<0,001
Коэфф. окр. головы / окр. груди	-0,37	<0,05

Как видно из таблицы 3, чем выше уровень гликолизированного гемоглобина, тем ниже уровень гликемии через 2 часа после рождения. Коэффициент отношения окружности головы/груди указывает на увеличение массы тела новорождённого и этот показатель имеет обратную корреляционную связь с уровнем гликолизированного гемоглобина, в то же время как сама масса и рост новорождённого чем больше и выше, тем выше был уровень гликолизированного гемоглобина. Во всех случаях получены средние корреляционные связи.

При сопоставлении с доступными литературными данными были получены косвенные подтверждения результатов наших исследований, т.к. большая часть исследований касалась новорождённых от матерей с СД I и II типа. Что же касается детей, родившихся от матерей с гестационным сахарным диабетом, то пока доступной литературы недостаточно.

Известно, что крупные дети чаще рождаются у матерей с СД, при котором имеют место метаболические нарушения. Сахарный диабет у беременной – наиболее частый фактор риска рождения новорождённых с макросомией (35–40%) [15]. Развитие макросомии у плода связывают с гиперфункцией его бета-клеток или гиперинсулинемией вследствие поступления большого количества глюкозы от матери к плоду (гипотеза гипергликемии-гиперинсулинизма) [4,9].

Вследствие того, что гипергликемия у матерей вызывает гиперинсулинизм плода, а инсулин, в свою очередь, подавляет активность сурфактанта, новорождённые от матерей с диабетом чаще рождаются с асфиксией, что является причиной дыхательных

расстройств у новорождённых, даже родившихся в срок [1,7]. Частота рождения детей с асфиксией составляет от 1 до 1,5% [8]. Частота рождения детей с асфиксией у больных с СД женщин в 4-5 раз выше, чем в общей популяции [4,6]. Функциональная незрелость ЦНС, по мнению большинства исследователей, играет ведущую роль в генезе выявляемых со столь высокой частотой неврологических расстройств [2]. По мнению Поляковой Г.П. у новорождённого ребёнка, от больной диабетом матери, отмечается значительное падение уровня гликемии с первых часов жизни, что ведёт к снижению активности ретикулярной формации ствола мозга. Поскольку в период внутриутробного развития из-за наличия гипергликемии у матери мозг плода обильно снабжается глюкозой, то ретикулярная формация мозга становится весьма чувствительной к гипогликемии. Следовательно, наличие неврологической симптоматики можно было связать не только с перенесённой при родах гипоксией, но и с неблагоприятными влияниями гипергликемических состояний матери. Кроме того, по данным литературы известно, что повышенные значения HbA1c в эритроцитах плода и новорождённого в 5 раз увеличивают вероятность развития сахарного диабета в последующем [13,14].

ТАКИМ ОБРАЗОМ, уровень гликолизированного гемоглобина является показателем уровня гликемии у матерей в III триместре беременности. Следовательно, если даже у женщины клинически нарушение толерантности к глюкозе не проявилось и не зафиксировано, а гипергликемические состояния были, то в эритроцитах их новорождённых будет повышенный уровень HbA1c. В этом случае можно говорить о развитии диабетической фетопатии. Повышенный уровень гликолизированного гемоглобина является прогностическим критерием, благодаря которому можно предвидеть осложнения постнатальной адаптации у данного контингента детей и проводить профилактические мероприятия сразу после рождения, не дожидаясь клинической манифестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы неонатологии / под редакцией Н.Н. Володина. – М., ГЭОТАР - МЕД, - 2004. – 448с.
2. Грязнова И.М. Сахарный диабет и беременность / И.М. Грязнова, В.Г. Второва. – М., Медицина, - 1985. – 208с.
3. Доброхотова Ю.Э. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с гестационным сахарным диабетом / Ю.Э. Доброхотова, А.П. Милованов, Л.Х. Хейдар // Рос-сийский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – Т.6, -№ 5. – С. 37-42
4. Евсюкова И.И. Сахарный диабет: беременные и новорождённые / И.И. Евсюкова, Н.Г. Кошелева. – М., Миклош, - 2009. – 272с.
5. Логутова Л.С. Пути снижения частоты оператив-



- ного родоразрешения в современном акушерстве / Л.С. Логутова, К.Н. Ахвледнани // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т.8, - №1. – С. 57-61
6. Программа борьбы с сахарным диабетом в Республике Таджикистан на 2006-2010 гг. – Душанбе, - 2006. – С. 28-53
7. Фёдорова М.В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М.В. Фёдорова, В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин. – М., Медицина, - 2001. – 288с.
8. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие / Н.П. Шабалов – Т. 1. – М., МЕДпресс –информ, - 2006. – 608с.
9. Шехтман М.М. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных / М.М. Шехтман, Т.М. Варламов, Г.М. Бурдули. – М., Триада-Х, 2001. – 128с.
10. American Diabetes Association Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. – 2005. – V. 28. – S. 37-42
11. First trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes / S. Riskin-Mashiah [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – V. 32, № 9. – P. 1639-1643
12. Fitzsimmons B.P. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception / B.P. Fitzsimmons, M.W. Bebbington, M.R. Fluker // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – V. 179. – P. 1162-1167
13. HbA1c during pregnancy: its relationship to meal related glycaemia and neonatal birth weight in patients with diabetes / R.A. Gandhi [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – V. 138, № 1. – P. 45-48
14. Pottala J.V. Using the Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve to Illustrate the Value of Using Hemoglobin A1c to Diagnose Diabetes Mellitus within a Chronic Disease Management System / J.V. Pottala // Endocr. Pract. – 2009. – V. 24. – P. 1-20
15. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus / T.F. Esakoff [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – V. 200, № 6 – P. 672

Summary

Glycated hemoglobin as a marker hyperglycemic conditions in the mothers in iii trimester of pregnancy and risk of perinatal pathology in newborn

P.G. Zarifova, D.S. Dodkhoev

We determined the level of glycated hemoglobin (HbA1c) in cord blood of 36 newborns of mothers who had risk factors for the development of diabetes, which for various reasons during pregnancy test for glucose tolerance was not carried out. In newborns of mothers who had glycated hemoglobin levels above 6%, macrosomia met 4 times more likely asphyxia - 5 times, CNS disorders - 2 times, hypoglycemia - 4 times more likely than newborns within the normal level of HbA1c. A direct veracious correlation between the level of glycated hemoglobin of umbilical cord blood and newborn anthropometric indicators (weight, height, ratio of head circumference to chest circumference) was established. Also indirect reverse correlation between glycated hemoglobin level of blood glucose newborn in the first 2 hours after birth ($r = - 0,4$; $p < 0,001$) was noted, which is an additional indicator of transient moderate hyperglycemic state during pregnancy

Key words: newborn, glycated hemoglobin, macrosomia, hypoglycemia, gestational diabetes

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Д.С. Додхоев – ассистент кафедры детских болезней №1 ТГМУ;
Таджикистан, г.Душанбе, пр. Рудаки, 139. E-mail: jamshedsd@yandex.ru