



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.2.009>
УДК 612.015.3-053.3:618.3-06:616.379-008.64



Прилуцкая В.А.¹ ✉, Сукало А.В.¹, Павлович Т.П.¹, Скрипленок Т.Н.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Факторы, ассоциированные с развитием транзиторной неонатальной гипогликемии у детей от матерей с сахарным диабетом 1-го типа

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Прилуцкая В.А., Сукало А.В.; сбор материала – Прилуцкая В.А., Скрипленок Т.Н.; статистическая обработка данных – Прилуцкая В.А., Павлович Т.П.; написание текста – Прилуцкая В.А.; редактирование – Прилуцкая В.А., Павлович Т.П., Сукало А.В.

Подана: 21.02.2022

Принята: 18.04.2022

Контакты: 2489861@rambler.ru

Резюме

Цель исследования. Выявить факторы, ассоциированные с развитием транзиторной неонатальной гипогликемии у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1-го типа, и разработать прогностическую модель определения вероятности транзиторной гипогликемии у данной категории новорожденных на 2–3-и сутки жизни.

Материалы и методы. Обследовано 130 новорожденных детей от матерей с сахарным диабетом 1-го типа, рожденных и получавших лечение в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в 2018–2021 гг. Основную группу составил 101 младенец, рожденный матерями с прегравидарным сахарным диабетом 1-го типа. Основная группа разделена на группу 1 (Гр1, n=31) с гипогликемией и группу 2 (Гр2, n=70) без гипогликемии. Проведен сравнительный анализ данных анамнеза жизни, особенностей сахарного диабета и настоящей беременности у матерей, антропометрических, клинических параметров, результатов лабораторного исследования у новорожденных на 2–3-и сутки жизни. Контроль корректной работы модели проведен на экзаменационной выборке (29 новорожденных от женщин с СД1).

Результаты. На основании многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимыми клинико-биохимическими предикторами, ассоциированными с риском транзиторной гипогликемии младенцев на 2–3-и сутки жизни, являются масса тела матери накануне родов, уровни триглицеридов, глюкозы и витамина D в сыворотке крови женщины, оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, содержание лептина пуповинной крови, признаки перинатального инфекционного заболевания у новорожденного ребенка. Сочетание данных факторов при пороговом значении 0,490 и более определяет вероятность развития транзиторной гипогликемии (чувствительность 85,7%, специфичность 90,2%).

Закключение. Комплексная оценка совокупности выявленных ante-, intra- и постнатальных клинико-лабораторных показателей обеспечивает точность определения вероятности транзиторной неонатальной гипогликемии у детей от матерей с сахарным диабетом 1-го типа.

Ключевые слова: новорожденные, гипогликемия, факторы риска, матери, сахарный диабет 1-го типа

Prylutskaya V.¹ ✉, Sukalo A.¹, Pavlovich T.¹, Skriplenak T.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Factors Associated with the Development of Transient Neonatal Hypoglycemia in Children from Mothers with Type 1 Diabetes Mellitus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design – Prylutskaya V., Sukalo A.; collection of material – Prylutskaya V., Skriplenak T.; statistical processing of results – Prylutskaya V., Pavlovich T.; writing the text – Prylutskaya V.; editing – Prylutskaya V., Pavlovich T., Sukalo A.

Submitted: 21.02.2022

Accepted: 18.04.2022

Contacts: 2489861@rambler.ru

Abstract

The purpose of the study. To identify the factors associated with the development of transient neonatal hypoglycemia in children born to mothers with type 1 diabetes mellitus and to develop a prognostic model for determining the likelihood of transient hypoglycemia in this category of newborns on the second or third day of life.

Materials and methods. We examined 130 newborn children from mothers with type 1 diabetes mellitus, born and treated at the Republican Research and Practical Center "Mother and Child" in 2018–2021. The main group consisted of 101 infants born to mothers with preconception type 1 diabetes mellitus. The main group was divided into group 1 (Gr1, n=31) with hypoglycemia and group 2 (Gr2, n=70) without hypoglycemia. A comparative analysis of life history data, features of diabetes mellitus and current pregnancy in mothers, anthropometric, clinical parameters, and laboratory results in newborns on the second or third day of life was carried out. The control of the correct operation of the model was carried out on an examination sample (29 newborns from women with DM1).

Results. Based on multivariate regression analysis, it was found that the most significant clinical and biochemical predictors associated with the risk of transient hypoglycemia in infants on the second or third day of life are the mother's body weight on the eve of childbirth, the levels of triglycerides, glucose and vitamin D in the woman's blood serum, the score Apgar at 5 minutes, cord blood leptin, signs of perinatal infectious disease in a newborn. The combination of these factors at a threshold value of 0.490 or more determines the likelihood of developing transient hypoglycemia (sensitivity 85.7%, specificity 90.2%).

Conclusion. A comprehensive assessment of the totality of identified ante-, intra- and postnatal clinical and laboratory predictors ensures the accuracy of determining the likelihood of transient neonatal hypoglycemia in children from mothers with type 1 diabetes.

Keywords: newborns, hypoglycemia, risk factors, mothers, type 1 diabetes mellitus

■ ВВЕДЕНИЕ

Определение понятия «неонатальная гипогликемия» является предметом дискуссий и в большинстве случаев основывается на уровне глюкозы в крови, клинических признаках гипогликемии и/или необходимости лечения [1–3]. Определение понятия неонатальной клинически значимой гипогликемии сформулировано как «достаточно низкая концентрация глюкозы в крови, чтобы вызвать симптомы и/или признаки нарушения функции мозга» [4]. Тяжелая гипогликемия признана одной из причин поражения нейронов и неблагоприятных исходов развития нервной системы [5]. Транзиторная физиологическая неонатальная гипогликемия ограничивается ранним неонатальным периодом, когда низкие значения глюкозы сохраняются короткое время и являются этапом адаптации организма к внеутробному существованию, в то время как стойкая или патологическая неонатальная гипогликемия имеет более значительный временной интервал, свидетельствует об особенностях синтеза или утилизации глюкозы, требует мониторинга и дифференциальной диагностики причин, активного медикаментозного сопровождения [6–8].

В физиологических условиях функционирование мозга человека зависит от постоянного поступления глюкозы, которая является основным источником энергии для центральной нервной системы (ЦНС), причем собственных запасов углеводов в ЦНС нет. У новорожденных скорость утилизации глюкозы в 2–3 раза выше, чем у взрослых. Концентрация глюкозы в крови младенца при рождении составляет 70% от уровня женщины и падает до физиологического минимума примерно через час жизни, что является частью нормальной адаптации к постнатальной жизни у всех млекопитающих. При пережатии пуповины на этапе рождения прекращается поступление глюкозы, снижается уровень инсулина и повышается уровень адреналина, норадреналина и глюкагона. Эти гормоны стимулируют глюконеогенез, мобилизуют запасы гликогена для поддержания уровня глюкозы в крови новорожденного, усиливают окислительный метаболизм жиров, стимулируют аппетит и помогают младенцу адаптироваться к циклу кормление – голодание. Гипогликемия в это время может быть вызвана избыточной выработкой инсулина, гормональными нарушениями, недостаточным поступлением глюкозы или нарушением окисления жирных кислот. Другими причинами могут быть также задержка роста плода, асфиксия при рождении, инфекция и постнатальная гипотермия [1, 7]. Ятрогенные причины транзиторной неонатальной гипогликемии включают интранатальное введение матери лекарственных препаратов (бета-адренергических токолитиков, вальпроевой кислоты, пропранолола, ряда анестетиков, растворов глюкозы и др.), отсроченное кормление и введение экзогенного инсулина [9]. В ответ на длительное голодание и гипогликемию в печени человека вырабатываются кетоновые тела в качестве альтернативного источника для мозга, организм также использует лактат. После первых 48–72 часов жизни метаболические изменения в период голодания у младенцев аналогичны таковым у взрослых, за исключением того, что скорость снижения уровня глюкозы значимо выше из-за повышенных энергетических потребностей мозга новорожденных. В отличие от транзиторной, стойкая персистирующая гипогликемия, как правило, является результатом недостаточного потребления субстрата или врожденных/наследственных нарушений обмена, таких как дефицит контринсулярных гормонов, гиперинсулинемия, патология метаболизма глюкозы, гликогена, жирных кислот или карнитина, кетоновых тел [3].

В Беларуси и странах постсоветского пространства гипогликемией новорожденного принято считать снижение концентрации глюкозы в крови менее 2,6 ммоль/л [3, 10]. Для нормогликемии Американская академия педиатрии использует целевое значение ≥ 45 мг/дл ($\geq 2,5$ ммоль/л) для младенцев, у которых симптомы отсутствуют в течение первых 48 часов [11]. Эксперты Педиатрического эндокринологического общества (PES) в 2015 г. сформулировали положение, что дети, которые не могут поддерживать уровень глюкозы в крови более 50 мг/дл (2,77 ммоль/л) в течение первых 48 часов или более 60 мг/дл (3,33 ммоль/л) после, имеют в последующем риск персистирующей гипогликемии [4].

Гипогликемия встречается примерно у 18–65% детей от матерей с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) [12, 13]. Хотя считается, что предрасполагающие факторы риска развития неонатальной гипогликемии при диабетической беременности в основном связаны с плохим гликемическим контролем матери, абдоминальным родоразрешением, весом и гестационным возрастом новорожденного, прогностическая значимость комбинации перинатальных факторов риска остается неясной. В настоящее время при СД1 значимо возросли частота избыточной массы тела и ожирения среди будущих матерей, патологические прибавки веса во время беременности, доля женщин с большим стажем заболевания, что также может быть ассоциировано с риском неонатальной гипогликемии [14, 15]. Использование современных инсулинов и способов их введения, методов контроля компенсации диабета и его осложнений позволило существенно уменьшить количество осложнений беременности. В последние годы применяется тщательный мониторинг целевого диапазона уровня глюкозы крови женщины во время родов (4,0–7,0 ммоль/л) для снижения риска неонатальной гипогликемии за счет предотвращения перинатального гиперинсулинизма плода [16]. Гликемический контроль у женщин достигается либо интенсифицированной инсулинотерапией путем многократных подкожных инъекций, что повышает вероятность материнской гипогликемии в родах, либо непрерывной подкожной инфузией инсулина на фоне непрерывного мониторинга глюкозы, что позволяет профилактировать как гипо-, так и гипергликемию [16, 17]. Достижение эугликемии имеет решающее значение для снижения риска неонатальной гипогликемии, поскольку уровень глюкозы в крови матери во время родов напрямую связан с риском гипогликемии у новорожденного.

В настоящее время эффективной практикой профилактики неонатальной гипогликемии признаны установление контакта кожа к коже и кормление грудью как можно скорее после рождения, мониторинг гликемии в группах высокого риска [18, 19].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить факторы, ассоциированные с развитием транзиторной неонатальной гипогликемии у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1-го типа, и разработать прогностическую модель определения вероятности транзиторной гипогликемии у данной категории новорожденных на 2–3-и сутки жизни.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное когортное исследование проведено на клинической базе Белорусского государственного медицинского университета в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» в период с 2018 по 2021 г. Выполнено



медицинское обследование, и проанализирована медицинская документация 130 доношенных новорожденных детей. Основную группу составил 101 младенец, рожденный матерями с прегравидарным СД1 (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): P70.1. Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом). Транзиторной поздней неонатальной гипогликемией считали снижение концентрации глюкозы в крови менее 2,6 ммоль/л на 2–3-и сутки жизни. Новорожденные были разделены на группу 1 (Гр1, n=31) – с диагностированной гипогликемией с уровнем глюкозы сыворотки 2,40 (2,25–3,55) ммоль/л и группу 2 (Гр2, n=70) – без гипогликемии – 3,45 (3,00–4,20) ммоль/л ($U=178,5$, $p=0,002$) на 2–3-и сутки жизни. Обследование пациентов проводили в соответствии с «Клиническими протоколами диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии» [10].

Основные характеристики новорожденных исследуемых групп представлены в табл. 1. Рассматриваемые группы сопоставимы по полу и гестационному возрасту, массе и длине тела. При оценке антропометрического статуса дополнительно рассчитывали показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. ИМТ вычисляли по формуле Кетле (отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат). Для расчета производных антропометрических показателей и оценки физического развития (ФР) новорожденных

Таблица 1
Характеристика новорожденных обследованных групп
Table 1
Study groups newborns' characteristics

Показатель	Новорожденные дети		Статистическая значимость различий
	Группа 1, n=31	Группа 2, n=70	
Гестационный возраст, недели	37,5 (37,0–38,0)	38,0 (37,5–38,5)	$U=900,5$, $p=0,175$
Пол, абс. ч. (%)			
женский	12 (38,7)	28 (40,0)	$\chi^2=0,01$, $p=0,903$
мужской	19 (61,3)	42 (60,0)	
Масса тела, г	3930 (3550–4300)	3760 (3420–4000)	$U=902,5$, $p=0,180$
Центили МТ	97,1 (89,7–99,7)	94,2 (79,3–99,2)	$U=863,0$, $p=0,103$
z-score МТ	1,90 (1,26–2,78)	1,57 (0,82–2,41)	$U=863,0$, $p=0,103$
Длина тела, см	53,0 (52,0–54,0)	53,0 (52,0–55,0)	$U=1042,0$, $p=0,754$
Центили ДТ	99,7 (98,6–99,2)	99,7 (97,2–99,8)	$U=1040,0$, $p=0,743$
z-score ДТ	2,78 (2,19–3,16)	2,73 (1,88–3,24)	$U=1047,5$, $p=0,798$
ИМТ, кг/м ²	13,8 (12,6–14,7)	13,2 (12,3–14,0)	$U=851,5$, $p=0,086$
Оценка ФР, абс. ч. (%)			
– нормовесный к сроку гестации	13 (41,9)	44 (62,9)	$\chi^2=3,91$, $p=0,142$
– крупновесный к сроку гестации	17 (54,8)	25 (35,7)	
– маловесный к сроку гестации	1 (3,2)	1 (1,4)	
Окружность головы, см	35,0 (35,0–36,0)	35,0 (34,0–36,0)	$U=1001,5$, $p=0,541$
Окружность груди, см	35,0 (34,0–36,0)	35,0 (34,0–35,0)	$U=1017,0$, $p=0,619$
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин.	8,0 (8,0–8,0)	8,0 (8,0–8,0)	$U=1022,0$, $p=0,677$
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин.	7,5 (5,0–8,0)	8,0 (8,0–8,0)	$U=784,0$, $p=0,046$

использовали программы ВОЗ Anthro и Intergrowth-21st [20]. Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни была статистически значимо ниже у детей Гр1 ($p=0,046$).

Проанализирована медицинская документация пациентов групп наблюдения (форма № 112/у «История развития ребенка»; форма № 096/у «История родов»; форма № 097/у «История развития новорожденного»; форма № 113/у «Обменная карта», форма № 003/у-07 «Медицинская карта стационарного пациента»). На второй этап выхаживания переведено 30 (96,8%) младенцев Гр1 и 63 (90,0%) Гр2, $U=1,35$, $p=0,245$, в условиях отделения интенсивной терапии получили лечение 15 и 30 пациентов соответственно ($U=0,27$, $p=0,606$). Основными заболеваниями в обеих группах были дыхательные расстройства (код МКБ-10: P22); умеренная асфиксия при рождении (код МКБ-10: P21.1); врожденная пневмония (код МКБ-10: P23); инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (код МКБ-10: P37, P39); гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного (код МКБ-10: P91.6); неонатальная желтуха (код МКБ-10: P59); кефалогематома при родовой травме (код МКБ-10: P12.0).

Заборы крови проводили в диадах «мать – дитя». Уровни лептина, адипонектина, ИФР-1, витамина D в сыворотке крови женщин и пуповинной крови детей определяли иммуноферментным методом. Биохимические исследования (определение содержания холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности) проводили в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителями наборов реагентов. Исследование уровня глюкозы сыворотки крови у женщин и у новорожденных детей проводилось глюкозооксидазным методом на автоматическом биохимическом анализаторе KONELAB 30i PRIME (Thermo Scientific, Финляндия) в лаборатории ГУ «РПНЦ «Мать и дитя».

Работа выполнена в рамках задания «Разработать и внедрить методы медицинской профилактики перинатальных осложнений и обменных нарушений у беременных с сахарным диабетом 1 типа, избыточной массой тела и детей в неонатальном периоде» отраслевой научно-технической программы «Здоровье матери и ребенка – основа здоровья нации», номер госрегистрации 20181431. Критерии включения: прегестационный СД 1-го типа у матери, письменное информированное согласие матери ребенка. Критериями исключения из исследования являлись: срок гестации менее 37 недель, новорожденные от матерей с наличием сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями, наличие гемолитической болезни, выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний, болезней обмена, врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у ребенка. Программа исследования, карты обследования новорожденных детей и форма информированного согласия одобрены и утверждены на заседании комитета по этике при ГУ «РПНЦ «Мать и дитя», протокол № 1 от 14.02.2019.

Контроль корректной работы регрессионной модели проведен на экзаменационной выборке, которая включала 29 новорожденных от женщин с СД1. Осложненное течение постнатального периода с диагностированной гипогликемией отмечалось у 14 (48,3%) детей.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 10, SPSS 26, Microsoft Excel. Качественные признаки представлены абсолютными величинами и относительными частотами. Проверку на нормальность распределения количественных признаков осуществляли по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При отличном от нормального распределения величин

рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25%–75%), критерий Манна – Уитни (U). Для показателей рассчитывали отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом ($\pm 95\%$ ДИ) и уровень статистической значимости. Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода логистической регрессии [21, 22]. Использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Использование данных для построения моделей основывалось на гипотезе, объеме выборки и отсутствии между факторами статистически значимых корреляционных связей [22]. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия, мерой которой служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции ($-2LL$), меру определенности – с использованием критерия Найджелкерка (R^2). Интегральную диагностическую значимость оценивали с помощью метода построения характеристических ROC-кривых с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). О клинической информативности и полезности разработанных моделей судили по чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов, прогностической точности и клинической полезности. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст матерей новорожденных Гр1 составил 27,0 (26,0–30,0) года, возраст женщин Гр2 – 28,5 (26,0–33,0) года, что отражено в табл. 2. Группы были сопоставимы с учетом класса, стажа СД1, способа инсулинотерапии, потребности в инсулинах накануне родов у матерей ($p > 0,05$). Уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) также не имели значимых различий. Прегравидарная масса тела и масса тела накануне родов были значимо ниже у женщин Гр1 ($p = 0,012$ и $p = 0,029$ соответственно), а беременность чаще сопровождалась угрозой прерывания (38,7% в Гр1 против 20,0% в Гр2, $\chi^2 = 3,93$, $p = 0,047$, ОШ 2,53 (95% ДИ 1,33–4,81)). Паритет беременности, родов, способ родоразрешения в группах наблюдения не различались. При анализе лабораторных показателей женщин выявлены статистически значимые различия в исследуемых группах по уровню глюкозы ($p = 0,007$), содержанию триглицеридов ($p = 0,008$) и витамина D (25(OH)D) ($p = 0,020$) в сыворотке крови, что согласуется с результатами других исследователей [16, 23, 24].

У младенцев с гипогликемией чаще отмечались симптомы перинатальных инфекционных заболеваний (внутриутробная инфекция БДУ, пневмония, ринит, дакриоцистит), составив 71,0% в Гр1 против 47,1% в Гр2 ($\chi^2 = 4,92$, $p = 0,029$, ОШ 2,74 (95% ДИ 1,96–3,83)). Гематологические и метаболические характеристики детей при рождении отражены в табл. 3. У младенцев с поздней транзиторной гипогликемией были статистически значимо выше уровни альбумина ($p = 0,004$) и лептина ($p = 0,014$), ниже содержание общего холестерина ($p = 0,047$) в сыворотке пуповинной крови.

Учитывая частоту встречаемости, прогностическое значение гипогликемии, нами был проведен множественный регрессионный анализ для определения возможности прогнозирования гипогликемии у данной категории младенцев. В качестве предикторов для модели в разных сочетаниях рассматривались все выявленные факторы. При выборе модели учитывали объем выборки, отсутствие между факторами статистически значимых корреляционных связей и возможность

Таблица 2

Характеристика состояния здоровья, течения беременности, родов и некоторых результатов лабораторного обследования матерей новорожденных обследованных групп

Table 2

Characteristics of the state of health, the course of pregnancy, childbirth and some results of a laboratory examination of mothers of newborns of the examined groups

Показатель	Группа 1, n=31	Группа 2, n=70	Статистическая значимость раз- личий
Возраст матери, лет	27,0 (26,0–30,0)	28,5 (26,0–33,0)	U=911,5, p=0,203
Прегавидарная масса тела, кг	62,0 (58,5–69,0)	69,5 (62,5–75,0)	U=743,5, p=0,012
Рост, м	1,64 (1,59–1,69)	1,67 (1,60–1,70)	U=947,0, p=0,311
Прегавидарный ИМТ, кг/м ²	24,11±3,32	25,72±4,43	t=1,81, p=0,074
Прибавка МТ за беременность, кг	13,5 (8,5–16,0)	12,0 (9,0–16,5)	U=1044,5, p=0,768
Масса тела накануне родов, кг	74,0 (70,0–84,0)	81,5 (75,0–89,0)	U=788,0, p=0,029
Стаж СД, лет	13,0 (7,0–16,0)	14,0 (8,0–18,0)	U=986,5, p=0,471
НВА1с до беременности, %	7,2 (7,1–8,7)	6,9 (6,0–7,6)	U=252,0, p=0,071
НВА1с в 1-м триместре, %	7,0 (6,1–8,6)	6,9 (6,2–7,7)	U=782,0, p=0,358
НВА1с во 2-м триместре, %	6,0 (5,6–7,3)	6,5 (5,8–6,9)	U=915,5, p=0,828
НВА1с в 3-м триместре, %	6,7 (6,2–7,5)	6,6 (6,0–7,3)	U=949,5, p=0,572
Помповая инсулинотерапия, абс. ч. (%)	4 (12,9)	15 (21,4)	F=0,01, p=0,413
Доза инсулина накануне родов, МЕ/кг	0,80 (0,63–0,90)	0,80 (0,68–0,92)	U=1064,0, p=0,880
Беременность по счету	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	U=1025,5, p=0,664
МТ при рождении первого ребенка	n=12 3800 (3520–4205)	n=31 3550 (3200–4100)	U=155,5, p=0,417
Роды по счету	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	U=944,0, p=0,301
ОРИ, абс. ч. (%)	13 (41,9)	21 (30,0)	$\chi^2=1,37$, p=0,242
Угроза прерывания, абс. ч. (%)	12 (38,7)	14 (20,0)	$\chi^2=3,93$, p=0,047
Плацентарная недостаточность, абс. ч., %	5 (16,1)	17 (24,3)	$\chi^2=0,84$, p=0,360
Преэклампсия, абс. ч. (%)	8 (25,8)	9 (12,9)	$\chi^2=2,57$, p=0,109
Анемия беременных, абс. ч. (%)	11 (35,5)	17 (24,3)	$\chi^2=1,34$, p=0,246
Операция кесарева сечения, абс. ч. (%)	27 (87,1)	64 (91,4)	$\chi^2=0,45$, p=0,501
Глюкоза сыворотки, ммоль/л	5,80 (5,10–8,30)	5,10 (4,00–7,10)	U=581,5, p=0,007
Общий холестерин, ммоль/л	8,90 (7,40–10,60)	7,80 (6,80–9,30)	U=500,0, p=0,127
Триглицериды, ммоль/л	4,30 (3,47–4,98)	3,17 (2,37–3,85)	U=440,5, p=0,008
ЛПВП, ммоль/л	1,98 (1,69–2,17)	1,98 (1,61–2,31)	U=671,5, p=0,872
ЛПНП, ммоль/л	4,73 (4,21–5,28)	4,36 (3,86–4,93)	U=556,0, p=0,174
Лептин, нг/мл	9,5 (7,0–19,0)	10,0 (6,0–18,0)	U=628,5, p=0,939
Витамин D, нг/мл	10,76 (8,08–13,64)	13,40 (9,94–20,98)	U=471,5, p=0,020

включения исследуемых факторов в зависимости от числа наблюдений. Выбор наилучшего варианта основывался на достижении максимальных уровней значимости коэффициентов логистической регрессии и максимальной диагностической точности. В прогностическую модель вошло семь переменных, что представлено в табл. 4. Переменные (МТ матери накануне родов, триглицериды и витамин D сыворотки женщины, оценка по шкале Апгар, лептин пуповинной крови) – количественные. Переменная «перинатальное инфекционное заболевание» является дихотомическим фактором.



Таблица 3
Гематологические показатели и параметры метаболического статуса новорожденных исследуемых групп при рождении
Table 3
Hematological parameters and indicators of the metabolic status of newborns of the studied groups at birth

Показатель	Новорожденные дети		Статистическая значимость различий
	Группа 1	Группа 2	
Общий белок, г/л	51,0 (49,0–54,0)	50,0 (46,0–55,0)	U=736,0, p=0,866
Альбумин, г/л	38,0 (35,0–40,0)	35,0 (32,0–38,0)	U=424,0, p=0,004
Мочевина, ммоль/л	4,35 (2,70–5,90)	4,10 (3,00–5,00)	U=630,0, p=0,393
Глюкоза, ммоль/л	3,90 (2,70–7,70)	4,10 (3,30–5,30)	U=600,5, p=0,824
Витамин D, нг/мл	11,62 (8,49–15,60)	12,72 (9,28–18,80)	U=703,5, p=0,185
Общий холестерин, ммоль/л	1,10 (1,10–1,40)	1,55 (1,22–1,75)	U=87,0, p=0,047
Триглицериды, ммоль/л	0,36 (0,28–0,44)	0,31 (0,24–0,40)	U=114,5, p=0,546
ЛПВП, ммоль/л	0,62 (0,48–0,81)	0,75 (0,62–0,93)	U=100,0, p=0,204
ЛПНП, ммоль/л	0,72 (0,56–0,85)	0,86 (0,70–0,98)	U=90,5, p=0,110
ИФР-1, нг/мл	76,0 (71,0–97,0)	89,0 (72,4–92,9)	U=108,0, p=0,933
Лептин, нг/мл	33,00 (12,00–54,50)	13,00 (6,00–24,00)	U=411,0, p=0,014
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,45 (5,08–6,06)	5,56 (5,21–6,07)	U=977,5, p=0,431
Гемоглобин, г/л	205 (191–225)	208 (194–223)	U=1039,0, p=0,738
Гематокрит, %	58,4 (54,1–65,0)	56,0 (54,0–65,9)	U=1057,0, p=0,839
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	234 (196–283)	245 (211–290)	U=864,0, p=0,164
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	19,5 (15,7–24,8)	21,7 (17,0–27,5)	U=932,0, p=0,261

Таблица 4
Переменные в уравнении модели определения вероятности развития транзиторной неонатальной гипогликемии у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1-го типа, на 2–3-и сутки жизни
Table 4
Variables in the equation of the model for determining the probability of developing transient neonatal hypoglycemia in children born to mothers with type 1 diabetes mellitus on the second or third day of life

Переменные	B	S. E.	Wald	df	Sig	EXP (B)	95% CI for EXP (B)	
							Lower	Upper
Масса тела матери накануне родов, кг	–0,129	0,048	7,311	1	0,007	0,879	0,800	0,965
Триглицериды сыворотки женщины, ммоль/л	0,326	0,290	1,262	1	0,261	1,385	0,785	2,445
Витамин D сыворотки женщины, ммоль/л	–0,137	0,077	3,199	1	0,074	0,872	0,750	1,013
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин., баллов	–0,564	0,297	3,594	1	0,058	0,569	0,318	1,019
Лептин пуповинной крови, нг/мл	0,024	0,012	3,918	1	0,048	1,024	1,000	1,049
Глюкоза крови женщины, ммоль/л	0,365	0,182	4,006	1	0,045	1,440	1,008	2,059
Перинатальное инфекционное заболевание	1,593	0,942	2,856	1	0,091	4,916	0,775	31,173
Constant	10,224	5,616	3,314	1	0,069	27551,5		

Вероятность транзиторной неонатальной гипогликемии у доношенных новорожденных от матерей с СД1 можно вычислить по формуле:

$$p = \frac{e^{(10,224 - 0,129X1 + 0,326X2 - 0,137X3 - 0,564X4 + 0,024X5 + 0,365X6 + 1,593X7)}}{(1 + e^{(10,224 - 0,129X1 + 0,326X2 - 0,137X3 - 0,564X4 + 0,024X5 + 0,365X6 + 1,593X7)})},$$

где p – интегрированный результат регрессионного вычисления комбинации значений определяемых показателей;

e ($\approx 2,718$) – основание натурального логарифма;

$X1$ – масса тела матери накануне родов;

$X2$ – триглицериды сыворотки женщины;

$X3$ – витамин D сыворотки женщины;

$X4$ – оценка по шкале Апгар на 5-й минуте;

$X5$ – лептин пуповинной крови;

$X6$ – глюкоза венозной крови женщины;

$X7$ – признаки перинатального инфекционного заболевания у новорожденного;

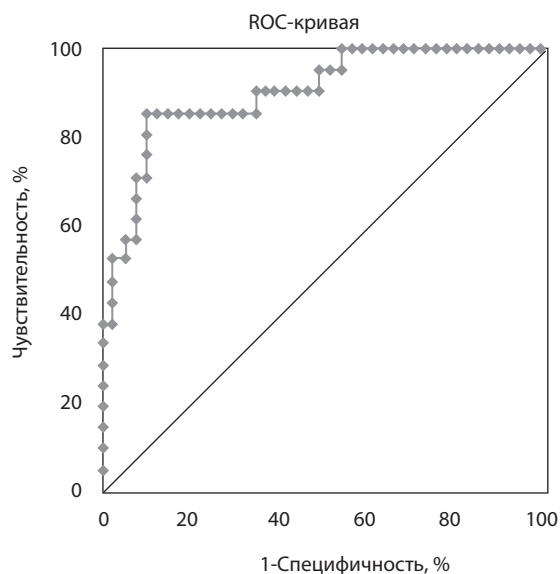
числа перед значениями переменных $X1$ – $X7$ – коэффициенты логистической регрессии.

Разработанная прогностическая модель имеет следующие характеристики: $\chi^2=35,1$, $p<0,001$, $-2LL=44,3$, $R^2=0,599$. Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, в модели были учтены 59,9% факторов, оказывающих влияние на вероятность гипогликемии у детей от матерей с СД1.

Для оценки зависимости риска неонатальной гипогликемии от клинико-лабораторных показателей в диаде «мать – дитя» была построена ROC-кривая, что представлено на рисунке. Полученной ROC-кривой соответствовало значение AUC, равное $0,905\pm 0,078$ (95% ДИ 0,725–0,954), $p<0,001$, что свидетельствует о хорошем качестве предсказательной способности математической модели. На основании полученной ROC-зависимости были проанализированы соотношения чувствительности и специфичности для различных значений интегрированного результата регрессионного вычисления в качестве диагностического порога, согласно которым значение 0,490 и более явилось оптимальной величиной, определяющей возникновение гипогликемии с наибольшей вероятностью (чувствительность составила 85,7%, специфичность 90,2%).

Разработанная прогностическая модель отражает вклад ante-, intra- и постнатальных клинико-лабораторных факторов риска развития транзиторной неонатальной гипогликемии у ребенка, рожденного матерью с сахарным диабетом 1-го типа, на 2–3-и сутки жизни.

Работоспособность модели проверяли на экзаменационной выборке, включавшей 29 новорожденных от матерей с СД1. Осложненное течение постнатального периода с диагностированной ранней гипогликемией отмечалось у 14 (48,3%) детей. Получено 10 истинно положительных результатов, 13 – истинно отрицательных, 2 – ложноположительных, 4 – ложноотрицательных. Из 29 обследованных прогноз для 23 (79,3%) был предсказан верно. Чувствительность – 71,4%, специфичность – 86,7%, предсказательная ценность положительного результата – 83,3%, предсказательная ценность отрицательного результата – 76,5%, т. е. разработанная многофакторная математическая модель устойчиво работает на экзаменационной выборке.



ROC-кривая прогностической модели вероятности развития транзиторной неонатальной гипогликемии у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1-го типа
ROC curve of a prognostic model for determining the likelihood of developing transient neonatal hypoglycemia in children born to a mother with type 1 diabetes mellitus

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием транзиторной неонатальной гипогликемии у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом 1-го типа, на 2–3-и сутки жизни: масса тела матери накануне родов, уровни триглицеридов, глюкозы и витамина D в сыворотке крови женщины, оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, содержание лептина пуповинной крови, признаки перинатального инфекционного заболевания у новорожденного ребенка.

Комплексная оценка совокупности ante-, intra- и постнатальных клинико-лабораторных предикторов обеспечивает высокую точность определения вероятности гипогликемии. Разработанная математическая модель при пороговых значениях 0,490 и более позволяет выделить группу высокого риска у данной категории пациентов.

Предложенную модель определения вероятности можно использовать в клинической практике при проведении мониторинга и контроля гликемии у новорожденных от матерей с СД 1-го типа. Основным направлением профилактики развития неонатальной гипогликемии должно стать мультидисциплинарное сопровождение беременных с СД 1-го типа и их новорожденных с обучением основам рационального питания и физической активности во время беременности, обеспечением оптимального содержания витамина D у будущих матерей и целевого диапазона уровня гликемии у рожениц, своевременным выявлением признаков инфекционно-воспалительного заболевания у новорожденного.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rozance P.J., Hay W.W. Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate*. 2006;90(2):74–86. doi: 10.1159/000091948.
2. Alemu B.T., Baydoun H.A., Akpinar-Elci M., Hoch M., Olayinka O. Neonatal hypoglycemia in diabetic mothers: A systematic review. *Current Pediatric Research*. 2017;21(1): 42–53.
3. Taranushenko T., Kiseleva N., Karpova L., Lazareva O., Kalyuzhnaya I., Golubenko N. Hypoglycemias in newborn children. *Pediatrics*. 2018;97(1):55–65. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-1-55-65. (in Russian)
4. Thornton P.S., Stanley C.A., De Leon D.D., Harris D., Haymond M.W., Hussain K., Levitsky L.L., Murad M.H., Rozance P.J., Simmons R.A., Sperling M.A., Weinstein D.A., White N.H., Wolfsdorf J.I.; Pediatric Endocrine Society. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr*. 2015;167(2):238–245. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.057.
5. Shah R., Harding J., Brown J., McKinlay C. Neonatal glycaemia and neurodevelopmental outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2019;115(2):116–126. doi: 10.1159/000492859.
6. Safina A., Rybkina N. Transient hypoglycemia in newborns: etiology, diagnostic criteria, prevention and correction tactics in the early neonatal period. *Practical medic*. 2011;53(5): 51–54. (in Russian).
7. Edwards T., Harding J.E. Clinical aspects of neonatal hypoglycemia: a mini review. *Front Pediatr*. 2021;8:562251. doi: 10.3389/fped.2020.562251.
8. Harris D.L., Weston P.J., Gamble G.D., Harding J.E. Glucose Profiles in Healthy Term Infants in the First 5 Days: The Glucose in Well Babies (GLOW) Study. *J Pediatr*. 2020;223:34–41.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.02.079.
9. Zhao T., Liu Q., Zhou M., Dai W., Xu Y., Kuang L., Ming Y., Sunet G. Identifying risk effectors involved in neonatal hypoglycemia occurrence. *Biosci Rep*. 2020;40(3):BSR20192589. doi: 10.1042/BSR20192589.
10. Shishko G., Kurek V., Gnedko T., Ustinovich Yu., Goretaya S., Tkachenko A., Svirskaya O., Kachan S., Sergeychik N., Sapotnitsky A. *Clinical protocols for diagnosis, resuscitation and intensive therapy in neonatology. Order of the Ministry of Health Rep. Belarus dated January 28, 2011 No. 81.* Minsk, 2011. 116 p. (in Russian).
11. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin D.H. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011;127:575–579. doi: 10.1542/peds.2010-3851.
12. Evers I.M., de Valk H.W., Visser G.H. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*. 2004;328:915. doi: 10.1136/bmj.38043.583160.EE.
13. Yamamoto J.M., Corcoy R., Donovan L.E., Stewart Z.A., Tomlinson G., Beardsall K., Feig D.S., Murphy H.R. Maternal glycaemic control and risk of neonatal hypoglycaemia in Type 1 diabetes pregnancy: a secondary analysis of the CONCEPT trial. *Diabet Med*. 2019;36:1046–1053. doi: 10.1111/dme.13988.
14. Prylutska V., Sukalo A., Pavlovets M. Adaptation features of neonates from mothers with diabetes mellitus type 1 and overweight. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2018;8(3):352–360. (in Russian)
15. Yamamoto J.M., Kallas-Koeman M.M., Butalia S., Lodha A.K., Donovan L.E. Large-for-gestational-age (LGA) neonate predicts a 2.5-fold increased odds of neonatal hypoglycaemia in women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33. doi: 10.1002/dmrr.2824.
16. Yamamoto J.M., Benham J., Mohammad K., Donovan L.E., Wood S. Intrapartum glycaemic control and neonatal hypoglycaemia in pregnancies complicated by diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2018;35:173–183. doi: 10.1111/dme.13546.
17. Dude A., Niznik C.M., Szmuliowicz E.D., Peaceman A.M., Yee L.M. Management of Diabetes in the Intrapartum and Postpartum Patient. *Am J Perinatol*. 2018;35(11):1119–1126. doi: 10.1055/s-0038-1629903.
18. Cordero L., Ramesh S., Hillier K., Giannone P.J., Nankervis C.A. Early feeding and neonatal hypoglycemia in infants of diabetic mothers. *SAGE Open Med*. 2013;1. doi: 10.1177/2050312113516613.
19. Metzger M.A., Schushan-Eisen I., Lubin D., Moran O., Kuint J., Mazkereth R. Delivery room breastfeeding for prevention of hypoglycaemia in infants of diabetic mothers. *Fetal Pediatr Pathol*. 2014;33:23–28. doi: 10.3109/15513815.2013.842271.
20. *The Global Health network* [electronic resource]. Available at: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (accessed 10 February 2021).
21. Lang T.A., Sesik M. *How to report statistics in medicine*. Moscow, Prakticheskaya meditsina Publ., 2011. 480 p. (in Russian).
22. Petri A., Sebin K. *Medical Statistics at a Glance. 3rd ed.* Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019. 216 p. (in Russian).
23. Weinert L.S., Reichelt A.J., Schmitt L.R., Boff R., Oppermann M.L., Camargo J.L., Silveiro S.P. Vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in gestational diabetes. *PLoS one*. 2016;11(10): e0164999. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164999>
24. Merzouk H., Madani S., Korso N., Bouchenak M., Prost J., Belleville J. Maternal and fetal serum lipid and lipoprotein concentrations and compositions in type 1 diabetic pregnancy: relationship with maternal glycemic control. *J Lab Clin Med*. 2000;136(6):441–448. doi: 10.1067/mlc.2000.111004.